

FARMA IV

Prof. univ. dr.
Dumitru LUPULEASA
U.M.F. „Carol Davila” București

Asist. univ. drd.
Ionela BELU
U.M.F. Craiova



**ÎNDREPTAR PRACTIC PENTRU
PREPARAREA MEDICAMENTELOR**

Volumul I

EDITURA MEDICALĂ UNIVERSITARĂ

CRAIOVA 2000

Injectabile digoxini (F.R. X).....	83
Injectabile acidi ascorbici 10% (F.R. X).....	86
Injectabile riboflavini 0,5% (F.R. VIII).....	90
Injectabile atropini sulfatis 0,10% (F.R. IX).....	93
Injectabile papaverini hydrochloridi 4% (F.R. X).....	95
Soluții injectabile uleioase.....	99
Determinarea indicelui de aciditate.....	100
Neutralizarea acidității uleiului de floarea-soarelui.....	100
Helianthi oleum neutralisatum (F.R. X).....	101
Soluția injectabilă de ergocalciferol.....	103
II.2. Infundibila.....	106
II.2.1. Perfuzii cu electroliți.....	112
Infundibile natrii chloridi (F.R. X).....	119
Infundibile natrii chloridi composita (F.R. X).....	120
Infundibile natrii chloridi composita cum natrio lactato (F.R. X).....	121
Infundibile kalii et natrii chloridi (F.R. X).....	122
Infundibile kalii chloridi concentratum 15%(F.R. IX).....	123
II.2.2. Soluții perfuzabile folosite pentru restabilirea echilibrului acido-bazic.....	124
Infundibile natrii hydrogenocarbonatis (F.R. X).....	125
II.2.3. Perfuzii cu substanțe energetice.....	128
Infundibile glucosi (F.R. X).....	130
Infundibile fructosi (F.R. X).....	132
Infundibile sorbitoli (F.R. X).....	132
Infundibile mannitoli (F.R. X).....	133
II.2.4. Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant.....	134
II.2.4.1. Perfuzii cu hidrolizate de proteine.....	135
II.2.4.2. Perfuzii cu aminoacizi.....	136
II.2.4.3. Perfuzii pentru terapia afecțiunilor hepatice.....	137

II.2.5. soluții perfuzabile cu înlocuitori de plasmă.....	138
Infundibile dextrans 40 aut 70 cum glucoso (F.R. X).....	140
Infundibile dextrans 40 aut 70 cum natrio chloridi (F.R. X).....	141
II.2.6. Perfuzii medicamentoase.....	143
II.2.7. Perfuzii pentru nutriție parenterală.....	144
II.2.8. Soluții pentru nutriție enterală.....	145
II.2.9. Soluții pentru hemodializă și dializă.....	146

III. OCULOGUTTAE.....	148
Oculogutte argenti nitratis 1% (F.R. IX).....	157
Oculoguttae resorcinoli 1% (F.R. X).....	161
Oculoguttae zinci sulfatis 0,25% (F.R. IX).....	162
Oculoguttae chloramphenicoli 0,5%(F.R. IX).....	165
Oculoguttae atropini sulfatis 1%(F.R. X).....	166
Oculoguttae pilocarpini nitratis 2%(F.R. X).....	168

IV. SOLUȚII EXTRACTIVE APOASE.....	178
------------------------------------	-----

V. PREPARATE OBTINUTE PRIN EXTRAȚIE.....	208
V.1. Extracta.....	212
V.1.1. Extracte prevăzute de F.R. X.....	213
Extractum belladonnae sicum.....	213
Extractum frangulae flitridum.....	214
Extractum ratanhiaie siccum.....	214
Extractum valerianae spissum.....	215
V.2. Tincturae.....	216
V.2.1. Tincturi prevăzute de F.R. X.....	218
Tinctura Aconiti.....	218
Tinctura Anticholerina.....	219
Tinctura Aurantii Pericarpium.....	220

Tinctura Balsami Tolutani.....	220
Tinctura Belladonnae.....	221
Tinctura Eucalypti.....	221
Tinctura Gentianae.....	222
Tinctura Menthae.....	222
Tinctura Opii.....	223
Tinctura Ratanhiae.....	223
Tinctura Valerianae.....	224
VI. SISTEME DISPERSE COLOIDALE.....	225
VI.1. Soluții coloidale.....	226
VI.1.1. Soluții de coloizi hidrofobi.....	227
VI.1.2. Soluții de coloizi hidrofilii micelari.....	229
Soluția de lactat de etacridină 1%.....	230
Soluția de albastru de metilen 1%.....	232
VI.1.3. Soluții de coloizi hidrofilii macromoleculari.....	233
Mucilago gummi arabici 30 % (F.R. X).....	235
Mucilago gummi arabici dilutus (F.R. IX).....	237
Mucilago methylcellulosi 2 % (F.R. X).....	238
Mucilago carboxymethylcellulosi natrici 2% (F.R. X).....	240
Mucilago tragacanthae 2,5 % (F.R. X).....	241
Mucilag de alcool polivinilic.....	242
Mucilag de hidroxietilceluloză 8 %.....	244
VII. EMULSIONES.....	246
VII.1. Emulsii de uz intern.....	250
Emulsio uleiosa (F.R. X).....	250
Emulsie de bromoform.....	253
Emulsie de timol.....	256
Emulsie de ulei de ricin.....	258

Emulsie de ulei de parafină.....	260
VII.2. Emulsii de uz extern.....	262
VII.3. Linimenta.....	272
Linimentum ammonii (F.R. IX).....	272
Linimentum calcii (F.R. IX).....	274
VIII. SUSPENSIONES.....	276
VIII.1. Componentele unei suspensii.....	278
VIII.2. Stabilitatea fizică a suspensiilor.....	280
VIII.3. Factorii care influențează stabilitatea fizică a suspensiilor.....	281
VIII.4. Prepararea suspensiilor.....	283
VIII.5. Suspensii de uz intern.....	283
VIII.6. Suspensii de uz extern.....	297
VIII.6.1. Suspensii cu aplicare dermică.....	298
VIII.6.1.1. Suspensii cu oxid de zinc și talc.....	298
VIII.6.1.2. Suspensii cu sulf.....	305
VIII.6.2. Suspensii cu aplicare pe mucoase.....	311
IX. UNGUENTA.....	313
IX.1. Baze de unguent.....	322
IX.1.1. Bazele de unguent liposolubile.....	322
Unguentum simplex (F.R. X).....	324
IX.1.2. Baze de unguent emulsie A/U.....	326
Adeps lanae hydrosus (F.R. X).....	326
Unguentum alcoholum lanae (F.R. IX).....	327
Unguent cu alcoolii de lână hidratat (F.R. IX).....	328
IX.1.3. Unguente emulsie U/A.....	329
Unguentum emulsificans (F.R. X).....	330
Unguent emulgator hidratat.....	332
IX.1.4. Baze de unguent hidrofile sau hidrosolubile.....	334

Unguentum glyceroli (F.R. X).....	334
Unguentum magrogoli (F.R. X).....	336
Hidrogel de metilceluloză 5%.....	338
Gel de carbopol 1%.....	339
IX.2. Unguente medicamentoase.....	341
IX.2.1. Unguente soluție.....	341
Unguentum camphorae.....	342
Unguent Saliform.....	343
Unguent cu xilocaină 2%.....	345
IX.2.2. Unguente suspensie.....	346
Unguentum hydrocortizoni acetatis 1% (F.R. X).....	347
Unguentum phenylbutazoni 4%(F.R. X).....	348
Unguentum zinci oxydi 10 % (F.R. X).....	350
Unguentum zinci oxydi cum acido salycilico (F.R. IX).....	351
IX.2.3. Unguente emulsie.....	355
IX.2.3.1. Unguente-emulsie de tip A/U.....	355
IX.2.3.2. Unguente-emulsie de tip U/A.....	357
IX.2.4. Unguente polifazice.....	359
IX.3. Unguente de protecție.....	365
IX.3.1. Unguent de protecție hidrofob.....	366
IX.3.2. Unguent de protecție hidrofil.....	368
IX.4. Unguente sterile.....	371
IX.4.1. Unguente oftalmice.....	371
Unguentum hydrargyri flavi 2% (F.R. IX).....	373
IX.4.2. Unguente cu antibiotice.....	376
Unguent "Hemorzon".....	379
IX.4.3. Unguente cosmetice.....	381
IX.4.3.1. Creme grase (emulsii de tip A/U).....	381

X. SUPPOSITORIA.....	388
X.1. Excipienți.....	402
X.1.1. Excipienți grași/ lipofili/ liposolubili.....	403
X.1.2. Excipienți hidrofilii.....	405
X.1.3. Excipienți autoemulsionabili sau hidrodispersabili.....	407
X.2. Substanțe auxiliare.....	407
X.3. Metode de preparare.....	408
X.4. Supozitoare vaginale.....	410
X.5. Supozitoare uretrale.....	416
X.6. Supozitoare rectale.....	419
Suppositoria glyceroli (F.R. X).....	432

ANEXE.....	437
Anexa 1.....	439
Anexa 2.....	440
Anexa 3.....	443
Anexa 4.....	444
Anexa 5.....	445
Anexa 6.....	450
Anexa 7.....	453
Anexa 8.....	471
Anexa 9.....	472

BIBLIOGRAFIE.....	474
-------------------	-----

INDEX ALFABETIC.....	476
----------------------	-----

Introducere

Lucrarea intitulată „**ÎNDREPTAR PRACTIC PENTRU PREPARAREA MEDICAMENTELOR**” tratează aspectele legate de prepararea diverselor forme farmaceutice, ca sisteme disperse omogene, ca forme sterile și ca sisteme disperse eterogene.

Lucrarea se adresează studenților farmaciști, farmaciștilor rezidenți, farmaciștilor din rețeaua de circuit închis și deschis, indicațiile date în exemplele prezentate permit acestora prepararea diverselor rețete magistrale cu care se pot întâlni în practică.

Fiecare formă farmaceutică este abordată cu o scurtă prezentare a definiției, a condițiilor de calitate pe care trebuie să le îndeplinească, conform Farmacopeei Române ediția a X-a și a Farmacopeei Europene ediția a III-a. Pentru toate formulele prezentate sunt detaliate tehnica de preparare, observațiile referitoare la substanțele asociate în formulă, aspectul preparatului obținut, conservarea și acțiunea terapeutică.

În final, în cadrul ultimului capitol, se găsesc anexele care conțin date despre solubilitate, doze maxime, valorile HLB, etc. noțiuni fără de care nu s-ar putea înțelege anumite aspecte din lucrare.

Autorii

I. INCOMPATIBILITĂȚI FARMACEUTICE

Formele farmaceutice sau medicamentele sunt alcătuite din diverse materii prime. Substanțele farmaceutice sau materiile prime farmaceutice se clasifică în trei grupe mari, în funcție de rolul pe care-l îndeplinesc în realizarea formelor farmaceutice: substanțe medicamentoase, substanțe auxiliare și materiale de condiționare.

Formele farmaceutice se obțin prin diverse procedee din substanțe medicamentoase și auxiliare. La prepararea unui medicament se asociază una sau mai multe substanțe medicamentoase cu una sau mai multe substanțe auxiliare; la acestea se adaugă și recipientul de condiționare primară. În momentul asocierii acestor componente, pentru realizarea formei farmaceutice, pot să apară modificări, care se întâlnesc sub denumirea de incompatibilități sau interacțiuni. Acestea influențează negativ preparatul, afectând: aspectul, omogenitatea, eficacitatea și siguranța acestuia.

Noțiunea de incompatibilitate cuprinde interacțiunile care apar între componente pe parcursul fabricării medicamentelor. Acestea pot avea la origine un mecanism fizic, chimic sau fizico-chimic, și pot fi manifeste sau ascunse. Incompatibilitățile manifeste sunt acele modificări care pot fi percepute senzorial. Incompatibilitățile ascunse pot fi identificate doar prin metode analitice sau prin teste „in vitro”.

Incompatibilitățile farmaceutice sunt reacții nedorite între componente, care apar chiar la preparare și reprezintă o reducere a calității, deoarece duc la modificarea conținutului în principii active (de obicei scade concentrația acestora) a soluției respective sau la apariția de produși lipsiți de acțiune terapeutică sau toxici.

Noțiunea de incompatibilitate cuprinde interacțiunea între componentele individuale care apar pe parcursul fabricării medicamentelor, în timp ce sub

denumirea de instabilitate se întâlnesc modificările care apar în medicamentul finit sub influența factorilor de mediu. Se întâlnesc și cazuri în care incompatibilitățile au loc atât de lent, încât se pot încadra la instabilități.

I.1. INCOMPATIBILITĂȚI FIZICE

Incompatibilitățile fizice sunt rezultatul unor procese fizice care apar între unele componente (substanțe asociate) ale formulei magistrale și care se manifestă prin apariția de precipitate sau opalescențe.

Cea mai importantă incompatibilitate de acest tip este SALEFIEREA, care constă în scoaterea din soluție a unei substanțe puțin solubile atunci când este asociată în forma farmaceutică respectivă cu substanțe ușor solubile.

De exemplu sărurile de alcaloizi, care sunt substanțe puțin solubile în apă, sunt scoase din soluție atunci când sunt asociate cu halogenuri (bromuri, cloruri, ioduri) în cazul în care acestea din urmă depășesc o anumită proporție.

Sărurile de alcaloizi precipită din soluție la o concentrație de bromuri de 5% și peste 5%. Excepție fac sulfatul de stricnină care precipită din soluție la o concentrație de bromuri de 3% și peste 3%, și dionina care precipită din soluție la o concentrație de bromuri de 10% și peste 10%.

Clorurile și iodurile favorizează scoaterea din soluție a sărurilor de alcaloizi la concentrații mult mai mici cuprinse între 0,5 – 2 – 2,5 % în funcție de sărurile de alcaloid. La ionul iodură sensibilitatea cea mai mare o are sulfatul de stricnină și papaverina clorhidrică.

Pentru a rezolva această incompatibilitate fizică se va dubla cantitatea de vehicul și se va modifica corespunzător posologia adnotându-se rețeta cu modificările făcute.

O altă incompatibilitate fizică o reprezintă SCOATEREA DIN SOLUȚIE a unei substanțe datorită prezenței unui vehicul care-i modifică coeficientul de solubilitate. Rezolvarea acestei incompatibilități se face prin înlocuirea vehiculului respectiv cu altul corespunzător care să asigure stabilitatea substanței. Se adnotează rețeta cu modificarea făcută.

Rp. Papaverini hydrochloridi		I 0,20 g	II 0,20 g
Kalii bromidi			
Ammonii bromidi	aa	1,00 g	3,00 g
Sirupi simplici		10,00 g	10,00 g
Aquae	q. s. ad.	100,00 g	100,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 lingurițe pe zi.

Ⓢ Această rețetă reprezintă o soluție magistrală complexă de uz intern, în care sunt asociate alături de papaverina clorhidrică bromurile de amoniu și de potasiu. Dacă se depășește o concentrație a bromurilor de 5% în sistem o să precipite papaverina bază, motiv pentru care trebuie calculată concentrația bromurilor în cele două formule, pentru a vedea dacă apare sau nu fenomenul de salefiere.

OBSERVAȚII

Ⓢ În prima formulă concentrația bromurilor fiind de 2% este exclusă apariția fenomenului de salefiere. Ⓢ În a doua formulă concentrația bromurilor depășește limita de 5%, sunt în concentrație de 6%, fenomenul de salefiere fiind inevitabil. Această incompatibilitate va fi rezolvată dublând cantitatea de vehicul și modificând corespunzător posologia.

(11) OBS.
Mod de lucru

Resorcinol
Întrebuințări

XX

		I	II
Rp. Papaverini hydrochloridi		0,20 g	0,20 g
Kalii bromidi			
Ammonii bromidi	aa	1,00 g	3,00 g
Sirupi simplici		10,00 g	10,00 g
Aquae	q. s. ad.	100,00 g	100,00 g
			200,00 g

M. f. solutio

M. f. solutio

D. S. intern 3 lingurițe pe zi. D. S. intern 3x2 lingurițe pe zi

Papaverina clorhidrică este o substanță puternic activă, se păstrează la
SEPARANDA și are doze maxime pentru o dată 0,2 g iar pentru o zi 0,6 g;
solubilitatea în apă este de 1:40 (puțin solubilă).

Bromura de potasiu are solubilitatea în apă 1:1,5.

11/11/17, Bromura de amoniu are solubilitatea în apă 1:1,7 și imprimă soluției un pH
acid care este favorabil asigurării unei stabilități corespunzătoare sărurilor de
alcaloid (au maximum de stabilitate la pH 4-5).

Fiind un preparat de uz intern se vor verifica dozele maxime pentru
papaverina clorhidrică.

5 g 0,2 g pentru o dată

100 g X_1 g

$$X_1 = \frac{100 \times 0,2}{5} = 4g$$

3 x 5 g 0,6 g pentru o zi

100 g X_2 g

$$X_2 = \frac{100 \times 0,6}{3 \times 5} = 4g$$

61 g papav - 100 g apă

PREPARARE

Se dizolvă papaverina clorhidrică într-o cantitate corespunzătoare de apă
(circa 20 g); separat se vor dizolva cele două bromuri în aproximativ 60 g la
formula I și 120 g la formula II. Într-un flacon tarat se cântărește siropul simplu și
se adaugă soluția de papaverină; se adaugă apoi soluția diluată de bromuri treptat și
sub agitare. Se completează cu apă până la 100 g (formula I), respectiv 200 g
(formula II).

ÎNTEBUIŢĂRI

Preparatul se folosește pentru acțiunea antispastică și sedativă.

la citit

Rp. Resorcinoli

Hidrochinoni

Acidi salicylici aa 0,50 g

Acidi fosforici 0,40 g

Spiriti camforati 5,00 g

Glyceroli 10,00 g

Aquae 50,00 g

M. f. solutio

D. S. extern.

Rețeta reprezintă o soluție magistrală de uz extern care are un vehicul
compus alcătuit din alcool camforat, glicerină și apă.

OBSERVAȚII

Rezorcina este pulbere cristalină albă cu miros slab caracteristic; la lumină
se colorează în roz-cenușiu. Solubilitatea în apă este de 1:1, în alcool de 1:1 și

prezintă o bună solubilitate în glicerol. Se conservă în recipiente bine închise, ferite de lumină la SEPARANDA.

Hidrochinona este o pulbere cristalină albă care se păstrează în flacoane colorate la SEPARANDA. Solubilitatea în apă este de 1:20, în alcool de 1:2 și este ușor solubilă în glicerol.

Acidul salicilic se prezintă sub formă de cristale aciculare incoloro sau pulbere cristalină albă cu solubilitatea 1:500 în apă, 1:15 în apă la fierbere (în acest caz se descompune cu apariția unui miros caracteristic de fenol), 1:3 în alcool, 1:100 în glicerină. Se păstrează ferit de lumină. La cântărire se folosesc lingurițe de plastic.

Acidul fosforic este un lichid limpede vâscos. Este miscibil cu vehiculul compus din formulă; un gram de acid fosforic are 19 picături. Se păstrează la SEPARANDA în recipiente bine închise.

Spiritul camforat (soluția alcoolică de camfor) se obține prin dizolvarea camforului în alcool de 70 grade. Camforul este cetona borneolului și se prezintă ca o masă cristalină albă cu miros caracteristic care la temperatura camerei se volatilizează; are o solubilitate în apă de 1:850 iar în alcool de 1:1. Se păstrează ferit de lumină în recipiente închise etanș.

Ținând cont de coeficienții de solubilitate ai substanțelor din formulă observăm că acestea se dizolvă ușor în alcool (în spiritul camforat) dar prin diluarea soluției alcoolice obținute cu apă o să apară un precipitat fin de acid salicilic și camfor care sunt substanțe greu solubile în apă. Această incompatibilitate fizică se rezolvă înlocuind apa, vehicul care favorizează precipitarea acestor componente, cu o cantitate echivalentă de alcool de 70 grade și se va adnota rețeta.

Rp. Resorcinoli

Hidrochinoni		
Acidi salicylici	aa	0,50 g
Acidi fosforici		0,40 g
Spiriti camforati		5,00 g
Glyceroli		10,00 g
Aqua Alcohol 70°		50,00 g

M. f. solutio

D. S. extern.

PREPARARE

Într-un flacon tarat se cântărește spiritul camforat și alcoolul de 70°; în această soluție alcoolică se dizolvă rezorcina, hidrochinona și acidul salicilic. Soluția obținută se adaugă peste glicerina cântărită într-un flacon și la sfârșit se încorporează acidul fosforic sub formă de picături (8 picături).

CONSERVARE

Se conservă în flacoane colorate pentru a evita descompunerea substanțelor din cauza luminii.

ÎNTEBUIȚĂRI

Se folosește pentru curățirea pielii datorită acțiunii cheratolitice și antiseptice a componentelor.

I.2. INCOMPATIBILITĂȚI CHIMICE

Incompatibilitățile chimice se manifestă vizibil prin apariția de precipitate, acestea fiind rezultatul fie al unor reacții chimice care apar între componentele asociate (de oxido-reducere, de dublu schimb, de precipitare) sau pot să apară în soluție datorită modificării valorii pH-ului.

I.2. INCOMPATIBILITĂȚI CHIMICE DATORATE MODIFICĂRII VALORII pH-ULUI

Rp. Phenobarbitali natrici		0,20 g
Kalii bromidi		
Natrii bromidi	aa	1,00 g
Ammonii bromidi		2,00 g
Sirupi Citri		10,00 g
Aquae	q. s. ad.	100,00 g
M. Y. solutio		
D. S. intern 3 linguri pe zi.		

Această rețetă reprezintă o soluție magistrală complexă de uz intern.

OBSERVAȚII

Fenobarbitalul sodic este o substanță puternic activă, se păstrează la SEPARANDA; solubilitatea în apă este de 1:1,5 și imprimă soluției un pH slab alcalin. Are doze maxime de 0,3 g pentru o dată și de 0,6 g pentru o zi.

Bromura de potasiu este solubilă în apă 1:1,5.

Bromura de sodiu este solubilă în apă 1:1,2.

Bromura de amoniu este solubilă în apă 1:1,7 și imprimă soluției un pH acid.

Siropul de lămâie are rol edulcorant și aromatizant imprimând soluției un pH acid.

pH-ul slab acid imprimat de bromura de amoniu și de siropul de lămâie favorizează apariția în soluție a unui precipitat de fenobarbital acid dacă acesta nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă 1:1100.

1,1 g fenobarbital sodic 1 g fenobarbital acid

0,2 g fenobarbital sodic X g fenobarbital acid

$$X = 0,18 \text{ g}$$

1,00 g fenobarbital acid 1100 g apă

0,18 g fenobarbital acid Y g apă

$$Y = 198 \text{ g apă}$$

Fenobarbitalul acid care apare în sistem va fi sub formă de precipitat deoarece nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă. Pentru a rezolva această incompatibilitate se va aduce pH-ul acid al componentelor din formulă la valoarea de neutralitate cu ajutorul unei soluții de hidroxid de amoniu 10% sau de carbonat acid de sodiu 5% în prezența hârtiei indicator.

Fiind un preparat de uz intern se verifică dozele maxim admise.

Pentru a asigura stabilitatea fenobarbitalului sodic se înlocuiește siropul de lămâie care are un pH acid necorespunzător cu o cantitate echivalentă de sirop simplu; siropul de lămâie se poate adăuga soluției de bromură de amoniu și se

aduce pH-ul soluției apoi la neutralitate cu ajutorul soluției de hidroxid de amoniu 10%.

Se va adnota rețeta cu toate modificările făcute.

Hidroxid de amoniu 10%

x pic.

Rp. Phenobarbitali natrici 0,20 g

Kalii bromidi

Natrii bromidi aa 1,00 g

Ammonii bromidi 2,00 g

Sirupul Citri *simplici* 10,00 g

Aquae q. s. ad. 100,00 g

M. f. solutio

D. s. intern 3 linguri pe zi.

PREPARARE

Bromura de amoniu se dizolvă într-o cantitate corespunzătoare de apă și se aduce pH-ul soluției spre neutralitate cu ajutorul soluției de hidroxid de amoniu 10% care se adaugă treptat sub formă de picături în prezența hârtiei indicator. În această soluție se dizolvă apoi bromura de potasiu și bromura de sodiu. În sticla de expediție se cântărește siropul simplu și se adaugă soluția de bromuri obținută anterior și soluția de fenobarbital sodic (obținută prin dizolvarea într-o cantitate corespunzătoare de apă circa 10 g).

ÎNTEBUIŢĂRI

Se folosește pentru acțiunea sedativă.

Rp. Papaverini hydrochoridi

Codeini phosphatis aa 0,20 g

Coffeini 0,50 g

Natrii benzoatis 3,00 g

Sirupi kalii guaiacolsulfonatis 10,00 g

Aquae q. s. ad. 100,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 lingurițe pe zi.

Această rețetă reprezintă o soluție magistrală complexă de uz intern.

OBSERVAȚII

Papaverina clorhidrică este o substanță puternic activă, se păstrează la SEPARANDA și are doze maxime pentru o dată 0,2 g iar pentru o zi 0,6 g; solubilitatea în apă este de 1:40 (puțin solubilă), imprimă soluției un pH acid.

Fosfatul de codeină este o substanță puternic activă; are doze maxime pentru o dată 0,1 g iar pentru o zi 0,3 g; solubilitatea în apă este de 1:4, imprimă soluției un pH acid. Codeina bază are solubilitatea în apă este de 1:125.

Cafeina este o substanță puternic activă, se păstrează la SEPARANDA; are doze maxime pentru o dată 0,5 g iar pentru o zi 1,5 g; solubilitatea în apă este de 1:60, imprimă soluției un pH neutru.

Benzoatul de sodiu are solubilitatea în apă 1:2. Imprimă soluției un pH slab alcalin.

Siropul de tiocol imprimă soluției un pH slab alcalin.

Trebuie avut în vedere că sărurile alcaloizilor sunt stabile în soluție la pH acid (4-5).

Dar pH-ul alcalin imprimat soluției de componentele din formulă (benzoatul de sodiu, siropul de tiocol) favorizează apariția în soluție a unui precipitat de papaverină și codeină dacă acestea nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă.

424,4 g codeină fosfat 317,4 g codeină bază

0,2 g codeină fosfat X g codeină bază

$$X = 0,15 \text{ g}$$

1,00 g codeină bază 125 g apă

0,15 g codeină bază Y g apă

$$Y = 18,75 \text{ g apă}$$

Codeina bază care apare în soluție se află în limita coeficientului de solubilitate în apă; în sistem o să apară doar precipitatul de papaverină bază. Pentru a rezolva această incompatibilitate se va aduce pH-ul alcalin al componentelor din formulă la un pH acid (4-5) cu ajutorul unei soluții de acid citric 10% și se va adnota rețeta.

Se poate înlocui cafeina bază cu cantitatea corespunzătoare de cafeină citrică care imprimă soluției un pH acid și care are solubilitatea în apă de 1:35. Cafeina citrică este un amestec echimolecular de cafeină și acid citric și se va lua o cantitate dublă de cafeină citrică față de cantitatea prescrisă.

Incompatibilitatea se poate rezolva prin aducerea pH-ului slab alcalin al benzoatului de sodiu la o valoare în jur de 4-5 cu ajutorul unei soluții de acid citric 10% și înlocuirea siropului de tiocol cu o cantitate echivalentă de sirop simplu. Pentru ajustarea valorii pH-ului nu se folosește un acid tare, acid clorhidric de exemplu, pentru că ar favoriza descompunerea benzoatului de sodiu la acid benzoic ce apare ca precipitat.

Sol. Acid citric 10%

Rp. Papaverini hydrochloridi

Codeini phosphatis aa

Coffeini citri

Natrii benzoatis

Sirupi kalii guaiacolsulfonatis

Aque q. s. ad.

M. f. solutio

D. S. intern 3 lingurițe pe zi.

x pic.

0,20 g

~~0,50 g~~ 1,00 g

3,00 g

simplici 10,00 g

100,00 g

PREPARARE

Se dizolvă benzoatul de sodiu în 40 g apă; se adaugă siropul simplu și apoi se aduce pH-ul la o valoare de aproximativ 4-5 cu ajutorul unei soluții de acid citric 10%, care se adaugă picătură cu picătură în prezența hârtiei indicator. În soluția obținută se va dizolva cafeina citrică.

Se dizolvă clorhidratul de papaverină și fosfatul de codeină în aproximativ 40 g apă. Cele două soluții obținute se amestecă și se completează cu apă la 100 g.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește în tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii datorită acțiunii antispastice, antitusive, antipiretice, expectorante.

1.2.2. INCOMPATIBILITĂȚI CHIMICE ÎN SOLUȚII DATORATE UNOR REACȚII DE HIDROLIZĂ

Rp. Acidi acetylsalicylici

1 g

Natrii benzoatis

3 g

Sirupi simplicis

15 g

Aquae q. s. ad.

150 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 linguri / zi

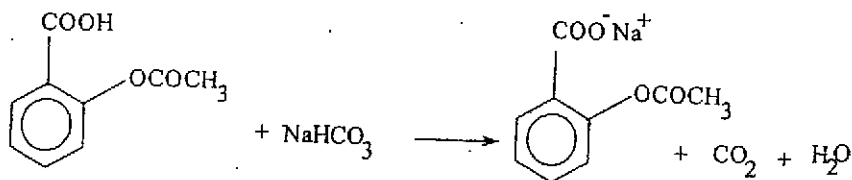
Acidul acetilsalicilic sin. aspirina se prezintă sub formă de cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros sau cu miros slab de acid

acetic și gust acru; are solubilitatea în alcool de 1:3 și în apă de 1:300 (este foarte puțin solubil în apă). În această rețetă (nu se află în limita coeficientului de solubilitate și aspirina se va solubiliza prin transformare în sare de sodiu, care se realizează cu ajutorul bicarbonatului de sodiu calculat stoechiometric. Pentru solubilizare nu se folosește o bază tare (cum este de exemplu hidroxidul de sodiu) din cauza riscului de a favoriza hidroliza acesteia.

180,2 g acid acetilsalicilic 84,01 g carbonat acid de sodiu

1,0 g acid acetilsalicilic X g carbonat acid de sodiu

X = 0,47 g carbonat acid de sodiu



În soluție apoasă aspirina și sarea ei de sodiu hidrolizează ducând la apariția unor compuși lipsiți de activitatea terapeutică a aspirinei: acid acetic și acid salicilic. Hidroliza este accentuată de pH-ul bazic și de temperaturile ridicate.

<i>Natrii hydrogenocarbonatis</i>	0,5 g
Rp. Acidi acetylsalicylici	1,0 g
<i>Natrii benzoatis</i>	3,0 g
Sirupi simplicis	15,0 g
Aquae q. s. ad.	150,0 g
M. f. solutio	
D. S. intern 3 linguri / zi	

Benzoatul de sodiu este o pulbere cristalină sau cu aspect granulos, albă, fără miros, cu gust dulceag și sărat; este solubil în apă în raport de 1:2.

Siropul simplu este un lichid vâscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce; are rol edulcorant.

PREPARARE. ① bicarbonat de Na + log apă în pahar + aspirina sub agitare

Solubilizarea aspirinei cu ajutorul bicarbonatului de sodiu se face într-o eprubetă în care se prepară inițial o soluție concentrată de bicarbonat de sodiu prin dizolvarea acestuia într-o cantitate mică de apă circa 10 g. La această soluție se adaugă treptat și sub agitare aspirina, continuând agitarea până la dizolvarea completă a acidului acetilsalicilic.

② Într-un flacon tarat se cântărește siropul simplu, se adaugă soluția de benzoat de sodiu (care se obține prin dizolvarea benzoatului de sodiu într-o cantitate corespunzătoare de apă - aproximativ 10-20 g), se adaugă aspirina solubilizată și se completează cu apă până la 150 g.

OBSERVAȚII

Pentru creșterea coeficientului de solubilitate al aspirinei în soluții slab alcaline se va pulveriza anterior la mojar aspirina (prin scăderea dimensiunii particulelor de substanță solidă are loc creșterea vitezei de solubilizare).

Dacă într-o soluție magistrală avem alături de aspirină și o soluție extractivă apoasă (o infuzie sau un decoct) pentru a evita hidroliza aspirinei, soluția extractivă apoasă se va adăuga numai după răcire peste soluția de aspirină.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie în cantități mici și se conservă în recipiente bine închise ferite de lumină, la loc răcoros.

ÎNTEBUINȚĂRI

Se folosește pentru tratamentul stărilor gripale datorită prezenței aspirinei și a benzoatului de sodiu.

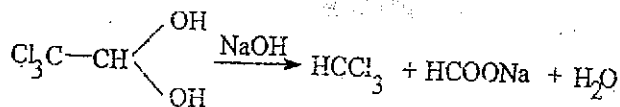
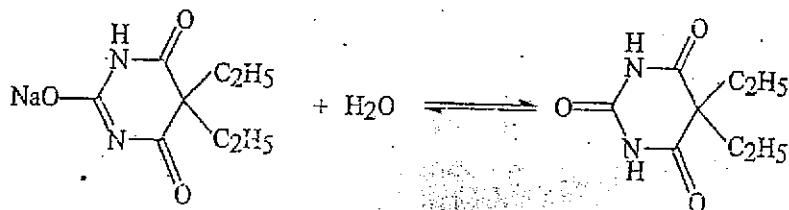
Rp. Phenobarbitali natrici	0,10 g
Chlorali hydratis	6,00 g
Natrii bromidi	8,00 g
Sirupi simplicis	30,00 g
Aquae q. s. ad.	350,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 linguri / zi

Fenobarbitalul sodic este o substanță puternic activă, care se păstrează la Separanda și are dozele maxime de 0,3 g pentru o dată și 0,6 g pentru 24 de ore. Este o pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, higroscopică. are o solubilitate în apă de 1:1,5 și imprimă soluției un pH alcalin.

Cloralul hidrat se prezintă sub formă de cristale incolor, transparente sau pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic și gust amar arzător. La aer se lichefiază și se volatilizează parțial. Este solubil în apă 1:0,5 g și are dozele maxime pentru o dată 2 g și 6 g pentru 24 de ore. La pH-ul alcalin creat de soluția de fenobarbital sodic, cloral hidratul se descompune hidrolitic cu formare de cloroform și formiat de sodiu compuși care sunt lipsiți de activitatea terapeutică a cloralului hidrat (sedativ sau hipnotic în funcție de doză). Cloroformul care rezultă nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă (1:150) și va apărea sub formă de picături la baza flaconului care conține această soluție magistrală.



- a) pentru a evita această incompatibilitate se va înlocui fenobarbitalul sodic cu o cantitate corespunzătoare de fenobarbital acid dar numai în cazul în care acesta se află în limita coeficientului de solubilitate în apă de 1 : 1100.

1,1 g fenobarbital sodic 1 g fenobarbital acid

0,1 g fenobarbital sodic X g fenobarbital acid

$$X = 0,09 \text{ g fenobarbital acid}$$

1,00 g fenobarbital sodic 1100 g apă

0,09 g fenobarbital sodic Y g apă

$$Y = 99 \text{ g apă}$$

Pentru solubilizarea celor 0,09 g fenobarbital acid care înlocuiesc stoechiometric cele 0,1 g fenobarbital sodic sunt necesare 99 g apă; deci incompatibilitatea poate fi rezolvată în acest fel și se adnotează rețeta cu modificările făcute.

Phenobarbitali 0,09 g

Rp. Phenobarbitali natrici 0,10 g

Chlorali hydratis 6,00 g

Natrii bromidi 8,00 g

Sirupi simplicis 30,00 g

Aquae q. s. ad. 350,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 linguri / zi

- b) se poate aduce pH-ul alcalin al soluției de fenobarbital sodic spre neutralitate cu ajutorul soluției de acid citric 10% în prezența hârtiei indicator.
- c) se poate suspenda fenobarbitalul acid cu care se înlocuiește fenobarbitalul sodic dacă acesta depășește limita coeficientului de solubilitate în apă.

PREPARARE

În aproximativ 150 g de apă se dizolvă fenobarbitalul acid și bromura de sodiu iar soluția obținută se adaugă peste siropul simplu cântărit într-un flacon

tarat. În flaconul de expediție se adaugă apoi soluția de cloralhidrat obținută prin dizolvarea într-o cantitate corespunzătoare de apă circa 20 g. În final se completează soluția cu apă la 350 g.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie în cantități mici și se conservă în recipiente bine închise ferite de lumină.

ÎNTREBUINȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea sedativă, hipnotică imprimată de fenobarbital, cloral hidrat și bromura de sodiu.

1.2.3. INCOMPATIBILITĂȚI CHIMICE ÎN SOLUȚII DATORATE UNOR REAȚII DE OXIDO-REDUCERE

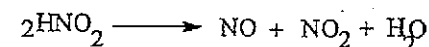
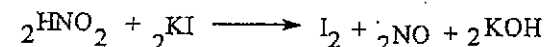
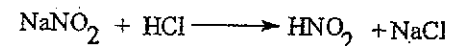
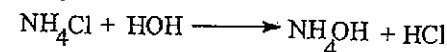
Rp. Natrii nitritis	0,20 g
Ammonii chloridi	3,00 g
Kalii iodidi	5,00 g
Aquae q. s. ad.	200,00 g
M. f. solutio	
D. S. intern 3 linguri / zi	

Nitritul de sodiu este o substanță puternic activă care se păstrează la Separanda și are dozele maxime pentru o dată 0,3 g și pentru 24 de ore 1 g. Se prezintă sub formă de cristale sau bastonașe albe sau slab gălbui, fără miros cu gust slab sărat. Este o substanță higroscopică. Este ușor solubilă în apă (1 : 1,5) și greu solubilă în alcool. Se descompune în soluții apoase care au pH acid.

Clorura de amoniu este o pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust răcoritor, arzător sau sărat. Prin încălzire se volatilizează. Este ușor solubilă în apă (1 : 3), solubilă în glicerol. Imprimă soluției apoase un pH acid.

Iodura de potasiu se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină sau granulară, albă, fără miros, cu gust sărat și slab amar. Este solubilă în apă în raport de 1 : 0,7.

La pH-ul acid creat în soluție de clorura de amoniu are loc descompunerea nitritului de sodiu până la oxizi de azot care vor oxida iodura de potasiu cu eliberare de iod molecular. Această incompatibilitate devine vizibilă prin colorarea soluției în galben până la brun în funcție de cantitatea de iod care rezultă.



Pentru a evita această descompunere se va aduce soluția de clorură de amoniu la un pH neutru cu ajutorul unei soluții de hidroxid de amoniu 10% sau de carbonat acid de sodiu 5% în prezența hârtiei indicator și se adnotează rețeta.

<i>Ammonii hydroxidi 10%</i>	<i>x pic.</i>
Rp. Natrii nitritis	0,20 g
Ammonii chloridi	3,00 g
Kalii iodidi	5,00 g
Aquae q. s. ad.	200,00 g
M. f. solutio	
D. S. intern 3 linguri / zi	

PREPARARE

Clorura de amoniu se dizolvă într-o cantitate corespunzătoare de apă circa 20 g și se aduce la pH neutru cu ajutorul soluției de hidroxid de amoniu 10% în prezența hârtiei indicator. Separat într-o cantitate corespunzătoare de apă (40 g) se dizolvă nitritul de sodiu și iodura de potasiu. Cele două soluții se aduc într-un flacon tarat și se completează cu apă la 200 g.

OBSERVAȚII

Dacă într-o soluție magistrală nitritul de sodiu este asociat cu acidul boric, pentru a evita descompunerea nitritului de sodiu, acidul boric va fi înlocuit cu cantitatea corespunzătoare de borax și se va adnota rețeta cu modificarea făcută (în calculul cantității necesare de borax se va ține cont de faptul că 1 mol de borax corespunde la 4 moli de acid boric).

CONSERVARE

Se prepară la nevoie în cantități mici și se conservă în recipiente bine închise ferite de lumină.

ÎNTREBUIȚĂRI

Preparatul se folosește în tratamentul hipertensiunii arteriale (nitritul de sodiu este un vasodilatator, clorura de amoniu are acțiune diuretică), datorită acțiunii sale hipotensive.

L2.4. INCOMPATIBILITĂȚI CHIMICE ÎN SOLUȚII DATORATE UNOR REACȚII DE DUBLU-SCHIMB CU FORMARE DE PRECIPITATE

Reacțiile de dublu schimb cu formare de precipitate apar la asocierea în soluție a sărurilor de calciu ușor solubile în apă (clorura, bromura, glicerofosfatul de calciu) cu săruri de sodiu ale acizilor benzoic, salicilic, citric, fosforic, fenil-etil barbituric când apar sub formă de precipitate sărurile respective de calciu dacă nu se află în limita coeficientului de solubilitate; de exemplu:

- benzoatul de calciu este solubil în apă în raport de 5:100;
- salicilatul de calciu este solubil în apă în raport de 4:100;
- citratul de calciu este solubil în apă în raport de 0,1:100;
- fenobarbitalul calcic este solubil în apă în raport de 0,4:100;
- fosfatul calcic este insolubil în apă.

Această incompatibilitate se rezolvă prin dublarea cantității de vehicul și modificarea posologiei.

	I	II
Rp. Calcii chloridi	2 g	5 g
Natrii benzoatis	3 g	6 g
Sirupi simplicis	10 g	10 g
Aquae q. s. ad.	100 g	100 g
M. f. solutio		
D. S. intern 3 linguri/zi		

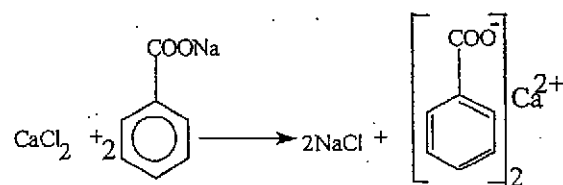
Clorura de calciu este o pulbere cristalină, incoloră, fără miros, cu gust sărat-amar și arzător. Peste 30°C se dizolvă în apa de cristalizare ($\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$). Este o substanță deliquescentă care, dacă este păstrată necorespunzător, absoarbe umiditatea din atmosferă și se dizolvă în apa absorbită, motiv pentru care se

Se poate folosi și clorura de calciu sicc. (fără apă de cristalizare) din care se calculează și se ia cantitatea corespunzătoare:

Masa molec. Clorura de calciu x 6 H₂O Masa molec. Clorura de calciu sicc:
219,1 g 111,1 g

La asocierea clorurii de calciu cu benzoat de sodiu poate să apară în sistem un precipitat de benzoat de calciu dacă acesta nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă de 5 : 100.

Se stabilește inițial dacă una dintre cele două componente care intră în reacție este sau nu în exces.



	219,1 g	2 x 144,1 g	282,2
I	2 g	Y g	
II	5 g	Z g	

Y = 2,63 g benzoat de sodiu – benzoatul este în exces
Z = 6,57 g benzoat de sodiu – clorura de calciu este în exces

I	219,1 g clorură de calciu	282,2 g benzoat de calciu
	2 g clorură de calciu	X ₁ g benzoat de calciu
	X ₁ = 2,57 g benzoat de calciu	

Benzoatul de calciu care apare în cazul primei formule se află în limita coeficientului de solubilitate în apă.

II 2 x 144,1 g benzoat de sodiu 282,2 g benzoat de calciu
 6 g benzoat de sodiu X₂ g benzoat de calciu

 X₂ = 5,87 g benzoat de calciu

Benzoatul de calciu care apare în cazul formulei nr. II nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă și va apare în sistem sub formă de precipitat; această incompatibilitate se rezolvă prin dublarea cantității de vehicul și modificarea corespunzătoare a posologiei, adnotând rețeta cu modificările făcute.

	I	II
<i>Sol. stoc clorură de calciu</i>	<i>4 g</i>	<i>10 g</i>
Rp. Calciu cloridi	2 g	5 g
Natrii benzoatis	3 g	6 g
Sirupi simplicis	10 g	10 g
Aquae q. s. ad.	100 g	100 g
		<i>200 g</i>
M. f. solutio		M. f. solutio
D. S. intern 3 linguri / zi		D. S. intern 3x2 linguri/zi

PREPARARE

În flacon tarat se cântărește siropul simplu, se adaugă soluția de benzoat de sodiu obținută prin dizolvarea acestuia în 10 g apă (20 g pentru formula II), iar la sfârșit se adaugă soluția diluată de clorură de calciu. Se completează cu apă la masa prevăzută.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește ca antialergic.

Rp. Calcii chloridi	2 g
Dinatrii hydrogenophosphatis	5 g
Sirupi simplicis	10 g
Aquae q. s. ad.	100 g
M. f. solutio	
D. S. intern 3 linguri/zi	

Monohidrogenfosfatul de sodiu este solubil în apă 1:7; în urma reacției cu clorura de calciu cu care este asociat în formulă duce la apariția fosfatului de calciu care apare în sistem sub forma unui precipitat foarte fin care se redispersează ușor prin agitare.

Pentru rezolvarea acestei incompatibilități sunt două soluții:

- 1) se păstrează în sistem acest precipitat fin care se redispersează ușor prin agitare. Pe eticheta recipientului în care se condiționează se va menționa „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”
- 2) precipitatul de fosfat de calciu se poate dizolva cu ajutorul unei soluții de acid clorhidric 10% adăugată treptat; inconvenientul este că apare o soluție

cu pH acid 4-5, care este iritantă pentru mucoasa gastrică și necorespunzătoare pentru persoanele cu hiperaciditate gastrică.

Se adnotează rețeta cu modificarea făcută.

PREPARARE

Fosfatul disodic se dizolvă în circa 40 g apă. Într-un flacon tarat se cântărește siropul simplu, se adaugă soluția de fosfat disodic. La sfârșit se adaugă soluția diluată de clorură de calciu (se diluează cu aproximativ 40 g apă). Se completează cu apă la masa prevăzută.

Pe eticheta recipientului în care se condiționează se va menționa „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește ca antialergic.

II. FORME FARMACEUTICE PARENTERALE

Preparatele parenterale au fost introduse în terapeutică la începutul secolului XX. Există numeroase dovezi care atestă interesul de care s-a bucurat această formă farmaceutică; pe parcursul anilor încercările de a obține forme injectabile și perfuzabile de calitate au dat rezultate astfel încât acum acestea reprezintă unele dintre cele mai importante forme farmaceutice existente.

Primele cercetări încep o dată cu descoperirea circulației sângelui, la începutul secolului XVII. Primele administrări prin injectare au fost efectuate în perioada 1632-1723, dar neștiindu-se la acel moment de prepararea pe cale aseptică și observându-se reacțiile adverse care apar, o perioadă de timp, interesul față de preparatele injectabile a scăzut.

În 1858 a fost demonstrată existența microorganismelor de către L. Pasteur, care în aceeași perioadă a studiat și procedeul de sterilizare a formelor injectabile.

În anii următori începe să se aplice sterilizarea cu aer cald și este descoperită filtrarea ca metodă de sterilizare a soluțiilor.

În această perioadă este descoperită seringă (forma care se folosește și în prezent), eveniment urmat de descoperirea seringii hipodermice.

Prima administrare a unei soluții izotonice a fost efectuată la finele secolului XIX, această soluție fiind clorura de sodiu 0,9%.

În ceea ce privește ambalajele, acestea apar la începutul secolului XX și sunt reprezentate de fiole din sticlă.

În anul 1908 este făcută prima oficializare a acestor forme farmaceutice în Codexul francez.

La noi au fost introduse în farmacopee începând cu anul 1926. În F.R. IV apar două monografii: pentru serul fiziologic și serul gelatinos. În F.R. V se

introduce prima monografie de generalități *INJECTABILLA*, care în F.R. IX se regăsește sub denumirea *INJECTIONES*. Primele prevederi despre soluții injectabile radioactive apar tot în F.R. IX. În F.R. X monografia de generalități despre preparatele injectabile se numește *INJECTABILLA*.

Termenul „parenteral” folosit foarte des provine din limba greacă de la cuvintele: *par* = în afară de și *enteron* = intestin, preparatele parenterale fiind cele care ocolesc tractul gastro-intestinal.

Spre sfârșitul secolului XIX a fost recunoscută lipsa apei și a clorurii de sodiu la bolnavii de holeră din Asia și Anglia. Pentru corectarea acestui deficit s-au administrat în aceste cazuri perfuzii cu clorură de sodiu în apă. La începutul secolului XX a fost administrată i.v. pentru prima dată soluția de glucoză, care datorită prezenței impurităților pirogene a dus la apariția efectelor secundare.

Primele preparate perfuzabile au apărut în F.R. VI sub denumirea de soluție fiziologică Ringer și soluție fiziologică Ringer lactat. Începând cu F.R. VIII suplimentul I apare monografie separată de preparate perfuzabile sub denumirea de *INFUNDIBILLA*.

În monografia intitulată „*PARENTERAL PREPARATIONS - Parenteralia*”, Farmacopeea Europeană ediția a III-a (1997) și Suplimentul 2001 reunesc preparatele injectabile, preparatele perfuzabile, concentratele pentru preparatele injectabile sau perfuzabile, pulberile pentru preparate injectabile sau perfuzabile și implantele.

Conform acestei monografii preparatele parenterale sunt definite ca preparate sterile care sunt destinate administrării în corpul uman sau animal. Pentru obținerea acestora este admis adaosul următoarelor categorii de substanțe auxiliare: izotonizanti; agenți pentru ajustarea pH-ului; solubilizanti; stabilizanti pentru evitarea degradării substanțelor active; conservanți antimicrobieni.

La concentrația la care se utilizează, aceste substanțe auxiliare, nu trebuie să influențeze proprietățile terapeutice ale preparatului sau preparatul să devină toxic sau iritant local.

II.1. INIECTABILIA

PREPARATE INIECTABILE

Medicamentele injectabile sunt preparate sterile destinate administrării parenterale, în care substanțele active sunt dispersate molecular.

Preparatele injectabile sunt soluții, emulsii, suspensii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire; sunt repartizate în fiole sau în flacoane și sunt administrate prin injectare. (F.R. X).

F.R. X prevede o monografie de generalități pentru medicamentele injectabile și 35 de monografii individuale de preparate injectabile.

La prepararea medicamentelor injectabile se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice; substanțele medicamentoase se prelucrează sub formă de soluții, emulsii, suspensii sterile sau pulberi sterile; acestea se cântăresc și se dizolvă sau se dispersează în solventul respectiv completarea făcându-se la volumul specificat.

Solvenții folosiți sunt apă, uleiul de floarea soarelui și alți solvenți neapoși miscibili sau nu cu apă. Apa folosită trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Apă distilată pentru preparatele injectabile”. Apa distilată proaspăt preparată, obținută în laborator este considerată apirogenă aproximativ 4 ore de la recoltare; se conservă în recipiente de sticle închise etanș.

Solventul folosit la prepararea medicamentelor injectabile trebuie să fie lipsit de toxicitate, fără acțiune fiziologică proprie, să fie tolerat din punct de vedere terapeutic, să nu modifice proprietățile și stabilitatea preparatului obținut.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare: solubilizanti, agenți de suspendare și de emulsionare, antioxidanți și conservanți antimicrobieni.

În toate cazurile pH-ul acestor preparate trebuie să asigure stabilitatea lor. Soluțiile apoase injectabile care nu se pot steriliza în recipientul final se prepară pe cale aseptică și pot conține un conservant antimicrobian potrivit. Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile folosite într-un volum mai mare de 10 ml indiferent de modul de administrare, și în cazul soluțiilor care se administrează intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular, intrarahidian indiferent de volumul acestora.

F.R. X prevede în cazul medicamentelor injectabile izotonizarea prin adăugarea clorurii de sodiu sau a altor substanțe cu rol izotonizant. Masa substanței izotonizante se calculează conform formulei:

$$m = \frac{0,2308 - (c_1 + c_1 i_1 + c_2 i_2 + \dots)}{M_r} M_r$$

m - reprezintă cantitatea de substanță necesară pentru izotonizarea a 1000 ml soluție (în g);

C, C₁, C₂ - raportul între concentrația ‰ și masa moleculară a substanțelor conținute în soluția de izotonizat;

i₁, i₂ - coeficienții de disociere ai substanțelor din soluția de izotonizat;

M_r - masa moleculară relativă a substanței izotonizante;

i' - coeficientul de disociere al substanței izotonizante.

Această formulă se bazează pe cunoașterea coeficientului de disociere i, al substanțelor componente:

- pentru substanțele care nu disociază în soluție $i = 1$ (glucoza);
- pentru substanțele care disociază în soluție în doi ioni $i = 1,5$ (clorura de sodiu);
- pentru substanțele care disociază în soluție în trei ioni $i = 2$ (clorura de calciu)
- pentru substanțele care disociază în soluție în patru ioni $i = 2,5$.

Izotonizarea este obligatorie în cazul soluțiilor injectabile care se administrează în volume de 5 ml sau mai mari. F.R. X prevede că soluțiile coloidale nu se izotonizează.

Soluțiile injectabile se filtrează prin materiale filtrante adecvate până se obțin soluții limpezi, lipsite de particule în suspensie și se repartizează în fiole. Dacă este cazul aerul din fiole se înlocuiește cu un gaz inert.

Suspensiile injectabile apoase sau uleioase se prepară din substanțele active aduse la gradul de finete prevăzut în monografia respectivă cu sau fără adaos de agenți de suspendare.

Preparatele injectabile se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia "Sterilitate". F.R. X prevede:

1. sterilizarea cu vapori de apă sub presiune (121°C – cel puțin 15 minute, 115°C – cel puțin 30 de minute; se pot folosi și alte condiții de temperatură și de timp a căror eficacitate este dovedită),

2. sterilizarea prin căldură uscată (160°C – cel puțin 180 minute, 170°C – cel puțin 60 de minute, 180°C – cel puțin 30 de minute; se pot folosi și alte condiții de temperatură și de timp a căror eficacitate este dovedită),

3. sterilizarea prin filtrare se folosește în cazul soluțiilor termolabile,

4. sterilizarea cu gaz (gazul sterilizant folosit de obicei este oxidul de etilen, care se folosește uneori diluat cu un gaz inert de exemplu dioxid de carbon, pentru a evita formarea amestecurilor explozive cu aerul).

Recipientele și dopurile folosite trebuie să corespundă condițiilor prevăzute de normativele de calitate în vigoare.

DETERMINAREA ASPECTULUI SOLUȚIILOR INJECTABILE - acestea trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie.

Determinarea se efectuează pe 25 de fiole sau 10 flacoane care conțin pulbere pentru preparate injectabile dizolvată. Soluțiile se examinează după câteva răsturnări ale recipientelor, în condiții de vizibilitate corespunzătoare: în fața unui

ecran pe jumătate alb și jumătate negru în unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec electric mat de 100 W.

Culoarea soluțiilor injectabile este în funcție de natura substanței active și a solventului; o eventuală colorație nu trebuie să depășească etalonul de culoare prevăzut în monografie.

Suspensiile injectabile după agitare 1-2 minute trebuie să fie omogene și fără reziduuri fixate pe fundul și pe gâtul fiolei sau al flaconului; pot prezenta un sediment ușor redispersabil la agitare. Pentru verificarea aspectului suspensiilor uleioase se admite o ușoară încălzire la 37°C înainte de agitare.

Toate acestea trebuie să corespundă probei de pasaj: suspensia se omogenizează prin agitare, se aspiră într-o seringă de mărime adecvată și se evacuează într-un recipient sub forma unui jet continuu prin acul de seringă nr. 16; după 10 minute suspensia se agită din nou și se repetă determinarea; volumul suspensiei trebuie să treacă sub jet continuu prin acul de seringă nr. 16.

În cazul pulberilor pentru preparate injectabile flaconul se agită înainte și după introducerea solventului respectiv.

Emulsiile injectabile trebuie să aibă aspect omogen după agitare și să nu prezinte nici un semn de separare a fazelor.

Volumul de lichid care trebuie introdus în fiole este diferențiat pentru lichidele injectabile apoase și pentru lichidele vâscoase. Excesul de lichid adăugat asigură extragerea volumului de lichid declarat. Verificarea volumului de lichid se realizează pe 10 fiole. Preparatele injectabile uleioase se aduc la 37°C înainte de prelevarea conținutului și se răcesc la 20°C înaintea măsurării volumului.

UNIFORMITATEA VOLUMULUI - Volumul care trebuie introdus în fiole este prevăzut de tabelul următor:

Volumul de lichid injectabil declarat (ml)	Vol. de lichid care trebuie introdus și abaterea admisă (ml)	
	Pt. lichide injectabile apoase	Pt. lichide vâskoase
1,0	1,1 ± 5%	1,2 ± 5%
2,0	2,2 ± 5%	2,3 ± 5%
3,0	3,2 ± 5%	3,3 ± 5%
4,0	4,25 ± 5%	4,4 ± 5%
5,0	5,3 ± 5%	5,5 ± 5%
10,0	10,5 ± 3%	10,8 ± 5%
20,0	20,6 ± 3%	21,0 ± 5%

UNIFORMITATEA MASEI

Uniformitatea masei se efectuează în cazul pulberilor pentru preparate injectabile. Se cântărește un flacon cu dop (fără armătură metalică) se îndepărtează pulberea din flacon și de pe dop, se spală și se usucă la etuvă la 100-105°C timp de o oră până la masă constantă. Diferența între cele două cântăriri reprezintă masa conținutului unui flacon. Determinarea se repetă pe încă 9 flacoane și se calculează masa medie a conținutului pe flacon. Față de masa medie calculată, masa individuală trebuie să prezinte anumite abateri procentuale prevăzute de F.R. X; pentru un singur flacon se admit abaterile din coloana B, pentru restul flacoanelor abaterile trebuie să se încadreze în valorile coloanei A.

Masa medie a conținutului pe flacon	Abaterea admisă	
	A	B
Până la 120 mg	± 10%	± 20%
120 mg până la 300 mg	± 7,5%	± 15%
Peste 300 mg	± 5%	± 10%

F.R. X prevede de asemenea DETERMINAREA IMPURITĂȚILOR PIROGENE, DETERMINAREA STERILITĂȚII precum și DOZAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE. Dozarea se efectuează conform prevederilor din monografiile respective și în cazul soluțiilor, emulsiilor și suspensiilor injectabile se admite o abatere de ± 5% față de valoarea declarată dacă nu se prevede altfel.

În cazul pulberilor pentru preparate injectabile dozarea se efectuează conform prevederilor din monografiile respective și concentrația procentuală a substanței active se raportează la masa conținutului declarat; abaterile admise sunt aceleași cu cele prevăzute în paragraful "Uniformitatea masei".

CONSERVARE - Preparatele injectabile se conservă în recipiente închise etanș.

OBSERVAȚII - Toate operațiunile se efectuează într-un ciclu continuu.

În concordanță cu F.E. III, FR X – suplimentul 2001 prevede pentru determinarea calității preparatelor parenterale următoarele teste:

UNIFORMITATEA MASEI PREPARATELOR PREZENTATE ÎN

DOZE UNITARE: acest test se realizează în cazul pulberilor pentru uz parenteral: se folosesc 20 de unități, cărora li se îndepărtează eticheta și după deschiderea recipientului se realizează prima cântărire; urmează golirea (prin spălare și uscare ulterioară dacă este necesar) și cântărirea recipientului gol. Se admite o abatere procentuală față de masa medie de 10, atunci când masa medie este mai mare de 40 mg. La o valoare mai mică sau egală cu 40 mg se va determina uniformitatea conținutului preparatelor administrate în doze unitare;

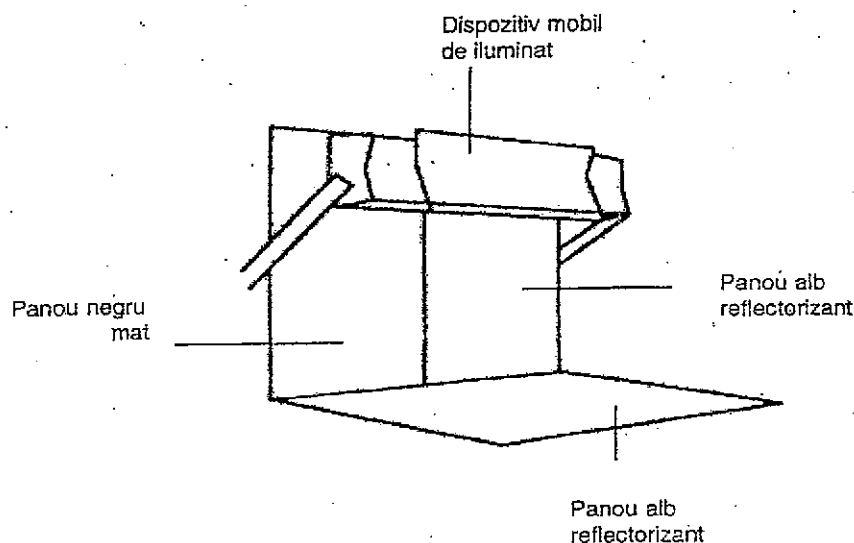
UNIFORMITATEA CONȚINUTULUI PREPARATELOR

ADMINISTRATE ÎN DOZE UNITARE: Determinarea se realizează pe 10 unități, pentru pulberile de uz parenteral și suspensiile injectabile. Acestea sunt corespunzătoare atunci când conținutul în substanța activă a fiecărei unități este cuprins între 85 - 115%. Preparatul nu mai este corespunzător când conținutul individual nu este cuprins între aceste limite pentru mai mult de o unitate sau atunci când unitate se încadrează în limitele 75 - 125% din conținutul mediu. În cazul

când conținutul unei unități este cuprins în intervalul 75 – 125% din conținutul mediu, depășind limitele 85-115%, se repetă determinarea pe alte 20 de unități.

VOLUMUL EXTRACTIBIL se aplică preparatelor injectabile și perfuzabile. Se realizează diferențiat pentru recipiente unidoză (cu volumul nominal mai mic de 5 ml și recipiente cu volumul nominal mai mare sau egal cu 5 ml), cartușe și seringi preumplute și preparate perfuzabile. În cazul preparatelor injectabile se utilizează 6 recipiente, din care 5 pentru determinare și unul pentru spălarea acului și seringii utilizate.

CONTAMINAREA CU PARTICULE VIZIBILE: este reprezentată de particule străine, nedizolvabile și mobile, altele decât bulele de aer prezente involuntar în aceste soluții. Se realizează prin detectare vizuală, după îndepărtarea etichetelor și agitarea recipientului evitând formarea bulelor se observă 5 s în fața panoului alb și apoi în fața panoului negru.



APARAT PENTRU DETERMINAREA PARTICULELOR VIZIBILE

CONTAMINAREA CU PARTICULE: METODE MICROSCOPICE.

Este reprezentată de particule străine, nedizolvabile și mobile, altele decât bulele de aer prezente involuntar în aceste preparate. Se utilizează un sistem de filtrare în vid, din oțel inoxidabil sau din sticlă care conține o membrană filtrantă cu grilă milimetrică, de porozitate și culoare adecvată, un microscop binocular cu obiectiv cromatic de grosimet 10.

Preparatele parenterale trebuie să corespundă testului pentru endotoxinele bacteriene, sau unde este justificat, corespund cu testul pentru pirogene.

Trebuie să corespundă testului pentru sterilitate.

Etichetele recipientelor cu preparate parenterale trebuie să prevadă denumirea și concentrația conservanților antimicrobieni conținuți și unde este necesar dacă acea soluție este destinată utilizării împreună cu un filtru final.

Conform F.E. III și Suplimentului 2001 **preparatele injectabile** sunt preparate sterile, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii. La preparare se utilizează apă pentru injecții, sau lichide sterile neapoase sau un amestec al acestora. Soluțiile nu trebuie să prezinte particule în suspensie, iar emulsiile injectabile nu trebuie să prezinte nici o tendință de separare a fazelor; suspensiile pot prezenta un sediment, care trebuie să fie însă ușor redispersabil la agitare și care să permită prelevarea corectă a dozelor.

În ceea ce privește preparatele multidoză apoase F.E. III și Suplimentul 2001 fac precizarea că acestea conțin un conservant antimicrobian potrivit, cu excepția cazurilor în care preparatul însuși are proprietăți antimicrobiene. La aceste preparate se iau precauții pentru prevenirea contaminării în timpul stocării între două prelevări succesive de doze.

Nu se adaugă conservanți antimicrobieni dacă preparatul se administrează într-o singură doză în volum mai mare de 15 ml și dacă preparatul este destinat administrării pe anumite căi speciale, unde din anumite motive medicale nu este acceptat nici un conservant (intracisternal, epidural, intratecal, sau orice altă cale de administrare prin care se asigură un acces direct în lichidul cerebro-spinal sau intraocular sau retroocular).

Volumul de preparat injectabil conținut în recipientele unidoză trebuie să asigure prelevarea și administrarea volumului declarat.

Testul pentru pirogene este justificat:

- pentru preparatele injectabile la care volumul administrat într-o singură doză este de 15 ml sau mai mult;
- pentru preparatele injectabile când eticheta indică apirogenitatea și volumul administrat într-o singură doză este de 15 ml sau mai mult.

II.1.1. FORMULAREA MEDICAMENTELOR INJECTABILE

Formularea preparatelor sterile va ține seama de calea de administrare. În funcție de calea de administrare se alege și forma farmaceutică: soluție, suspensie, emulsie, implant, natura vehiculului și pH-ul său.

În ceea ce privește recipientele pentru condiționarea primară a preparatelor parenterale, F.E. III face mențiunea că acestea trebuie să fie suficient de transparente pentru a permite controlul vizual al conținutului.

Prepararea se realizează utilizând materii prime și tehnologii menite să asigure sterilitatea preparatului, prin evitarea contaminării și dezvoltării microorganismelor.

Apa pentru preparate injectabile (monografie prevăzută și în F.R. X – supliment 2001) este apa utilizată la prepararea medicamentelor administrate parenteral: ca solvent, la dizolvarea pulberilor sau diluarea preparatelor concentrate. Se obține din apa utilizată pentru consumul uman sau apa purificată prin distilare, utilizând un aparat din sticlă neutră, cuarț sau metal adecvat. Pragurile de alarmă și de intervenție sunt stabilite în vederea detectării evoluțiilor

nedorite. În condiții normale este considerat ca prag de intervenție adecvat un număr de microorganisme aérobe viabile de 10 microorganisme la 100 ml, determinat prin filtrare pe membrană. Concentrația limită în endotoxine bacteriene este de 0,25 U.I. pe mililitru. Se mai utilizează apa sterilizată pentru preparate injectabile care este apa vrac pentru preparate injectabile divizată în recipiente adecvate, închise și sterilizate apoi la cald, în condiții care să asigure concentrația limită a endotoxinelor bacteriene.

RECIPIENTE DE CONDIȚIONARE

Formele farmaceutice sterile se condiționează în recipiente specifice:

- fiole,
- flacoane,
- saci de material plastic.

Unele recipiente au o proiectare specifică pentru a asigura atât condiționarea cât și administrarea produsului: fiole-seringi, cartușuri sterile.

Alegerea tipului de recipient pentru condiționarea primară se face funcție de:

- forma farmaceutică sterilă,
- de volum,
- modul de administrare,
- de posibilitățile de fabricare.

Aceste recipiente trebuie să fie:

- suficient de transparente pentru a permite verificarea vizuală a aspectului conținutului,
- să nu reacționeze cu medicamentul, cu care vine în contact direct,

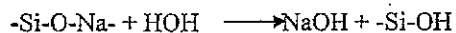
- să nu permită difuzarea în sau prin recipient a unor materii străine care să ajungă în medicamentul injectabil,
- să asigure stabilitatea, sterilitatea.

Materialele cele mai folosite sunt sticla, plastomerii sau elastomerii, materiale considerate inerte, inerte care nu este decât aparentă (apar fenomene de migrare sau de absorbție între materialul recipientului și soluția injectabilă).

RECIPIENTE DIN STICLĂ

Materialul clasic folosit la fabricarea fiolelor și flacoanelor necesare producției industriale de produse sterile îl reprezintă sticla incoloră sau cea colorată în brun.

Sticla poate fi considerată ca un polimer derivat al siliciului și oxigenului. În această structură -Si-O- ionii alcalini și alcalino-terosi se inserează modificând rețeaua și scindând legăturile -Si-O-Si-O- în legături -Si-O-Na- foarte instabile ceea ce explică reacția hidrolică a sticlei a cărei suprafață nu este impermeabilă la apă. În mediu neutru soluția conținută într-un flacon poate deveni alcalină și formează un film de silice hidratat la suprafață.



În mediu acid atacul hidrolic este mai puternic, degradarea hidrolică a sticlei este mult accelerată de căldură. Conductivitatea apei crește foarte rapid funcție de temperatură. Acest aspect este foarte important pentru soluțiile injectabile care sunt supuse sterilizării termice la autoclav. Poate avea loc o migrare a unor ioni în soluția parenterală, schimb care este variabil funcție de temperatură, pH, compoziția soluției, calitatea sticlei.

Principalele alterări sunt:

- 1 precipitarea soluției sărurilor de alkaloizi sau amine;
- 2 brunificarea soluțiilor de zaharuri reducătoare în mediu alcalin (glucoză, levuloză);
- 3 reacții de racemizare și hidroliză (hiosciamina);
- 4 eliberarea de ioni metalici (sticla colorată), care pot cataliza reacțiile de oxidare (adrenalina, vitamina C, morfina), în absența unui agent complexant;
- 5 formarea de particule insolubile, în prezența unor ioni (sulfat, bicarbonat) ca urmare a eliberării de ioni de calciu.

Funcție de rezistența hidrolică pe care o prezintă, sticla se clasifică în patru grupe:

1. tipul I: sticla neutră sau boro-silicat, cu rezistență hidrolică înaltă;
2. tipul II: sticla silico-sodico-calcică tratată la suprafață cu rezistență hidrolică înaltă;
3. tipul III: sticla silico-sodico-calcică obișnuită cu rezistență hidrolică moderată;
4. tipul IV: sticla silico-sodico-calcică obișnuită cu rezistență hidrolică joasă.

Pentru medicamentele parenterale se pot utiliza numai primele trei tipuri de sticlă diferențiat:

- pentru fiole - tipul I - nu cedează ioni în soluțiile apoase (conține acid boric, silicat de aluminiu, borați de aluminiu, calciu, magneziu). Are un coeficient de dilatație termică mic. Poate fi utilizat și pentru flacoanele de perfuzii care pot fi recuperate și supuse mai multor sterilizări prin autoclavare.
- pentru flacoanele de soluții perfuzabile - care nu sunt destinate a fi recuperate, se indică sticla tipul II tratată la suprafață.
- sticla sodo-calcică de tipul III, cu rezistență hidrolică moderată se utilizează numai pentru divizarea și condiționarea pulberilor destinate a fi injectate după dizolvarea ex-tempore.

FIOLE

- sunt recipiente de sticlă, de formă variabilă, de regulă cilindrică (corpul cilindric al fiolei), terminate cu o prelungire (gâtul sau capilarul fiolei). În fiole se introduce o singură doză de medicament.

Condiții de calitate:

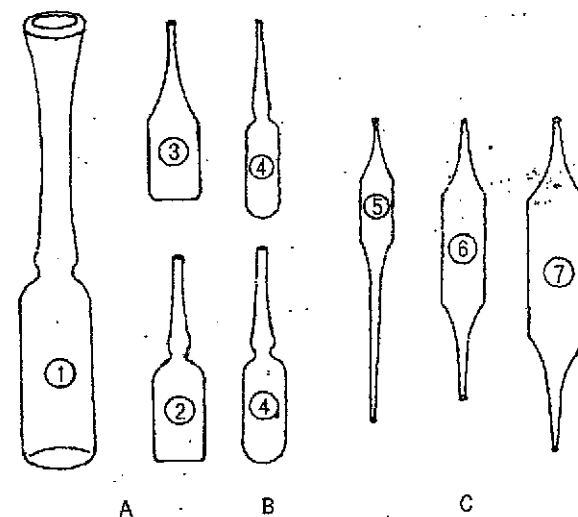
- formă și capacitate corespunzătoare; să fie uniforme și cu capilarul bine centrat;
- să fie incolore sau cu foarte slabe nuanțe verzui, sau uniform colorate (în brun);
- nu se admit defecte vizibile ca striuri palpabile, incluziuni, bule de aer, fisuri, zgârieturi, impurități mecanice: praf, particule de sticlă, reziduuri de la evaporarea apei, etc.
- să fie perfect centrate (fundul plat, și perpendicular pe axa de simetrie a fiolei pentru a avea stabilitate;
- să prezinte rezistență hidrolitică la sterilizare;
- să aibă stabilitate chimică corespunzătoare;
- lipsă : calciu, plumb și zinc.

Sunt prevăzute trei tipuri de fiole de către STAS-ul 80-70:

- tip A - cu două variante:
 - a) închisă;
 - b) deschisă.

Prezintă formă cilindrică, cu fund plat și o tijă mai îngustă care se prelungește la un capăt. tija prezintă sau nu o îngustare la locul de legătură cu corpul fiolei. Aceasta are rolul de a limita impurificările și de a indica locul unde se taie fiola. Este tipul cel mai folosit datorită fundului plat care permite plasarea fiolelor în poziție verticală facilitând manevrarea la umplere, închidere și administrare.

- tip B - sunt tot cilindrice dar cu fundul rotund, ceea ce permite o mai bună aspirare a lichidului cu ajutorul seringii.



- tip C - este reprezentat de fiole efilate la ambele capete și se folosesc mai ales pentru soluțiile buvabile.

Capacitatea fiolelor este cuprinsă între 0,5-50 ml. Cele mai folosite sunt cele de 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 și 50 ml, și se referă la volumul de lichid care va fi administrat. Volumul real este mai mare decât volumul declarat pe fiolă, deoarece fiolele nu se umplu până la capilar iar la sterilizare este necesar să rămână acest volum de aer pentru dilatarea lichidului din fiolă. Excesul de soluție injectabilă este necesar și pentru a compensa pierderile la administrare.

Fiolele sunt considerate cele mai corespunzătoare recipiente pentru condiționarea lichidelor injectabile de volum mic. Ele asigură o bună stabilitate a conținutului dacă sticla este de calitate (tip I), iar înfiolarea se execută sub azot sau gaz inert pentru a înlocui aerul de deasupra soluției.

Înainte de a intra în procesul de producție fiolele sunt supuse unui control obligatoriu privind:

- capacitatea,
- rezistența la sterilizare,
- etanșeitatea,

- stabilitatea chimică,
- rezistența hidrolitică.

PREGĂTIREA FIOLELOR PENTRU PROCESUL TEHNOLOGIC

Se efectuează prin operațiile de tăiere, spălare, uscarea-sterilizare și eventual signare.

Tăierea fiolelor

Fiolele se aleg funcție de volumul de soluție care va fi condiționat; ele pot fi livrate cu capilarul închis, pentru a evita impurificarea cu praf sau contaminarea cu microorganisme. Tăierea capilarelor fiolelor închise („în mic”) se poate efectua cu o pilă din oțel în formă de lamă, având una din margini zimțate. Fiola se înclină cu capul în jos pentru a evita pătrunderea pulberii de sticlă; se crestează cu pila și prin ușoară apăsare se desprinde capilarul. Prin acest procedeu nu rezultă totdeauna fiole uniforme ca lungime.

O altă metodă utilizează pentru tăiere pila de carborund. Fiolele sunt aranjate orizontal într-un dispozitiv simplu, constituit dintr-o planșetă de lemn de 20-40 cm, pe un suport mobil care se deplasează de-a lungul planșetei. Capilarul fiolei se crestează ușor cu cuțitul de carborund și prin simplă apăsare cu mâna la locul crestat capilarul fiolei cedează și este înlăturat.

În industrie sunt folosite dispozitive automate cu pilă de oțel sau carborund, sub forma unei lame circulare, care se rotește cu o turație foarte mare creștând și tăind fiolele cu randament mare.

La tăierea fiolelor rezultă „un praf de sticlă” care este absorbit în interior după detașarea capilarului datorită vidului din fiolă. Acesta este foarte greu de îndepărtat și poate impurifica soluția injectabilă. Pentru evitarea acestuia se preferă utilizarea fiolelor cu capilarul deschis livrate de fabricile de sticlă.

Spălarea fiolelor

După tăiere pentru îndepărtarea eventualelor urme de particule solide (praf) și pentru reducerea alcalinității peretelui interior fiolele sunt spălate cu apă proaspăt distilată fierbinte, apoi se golesc, operație care se repetă de 2-3 ori.

În mic operația se realizează cu o pâlnie de separare pusă în legătură cu un tub de sticlă efilat sau ac de seringă. Alt procedeu utilizează fierberea fiolelor într-un vas cu apă distilată. Se oprește încălzirea și se adaugă apă rece. Prin răcire se formează un vid parțial și fiolele se umplu cu apă. Se încălzește din nou la fierbere când apa iese din fiole.

În industrie toate operațiile de pregătire a fiolelor sunt mecanizate sau automatizate. Continuitatea procesului tehnologic are la bază circulația fiolelor în casete. Aranjarea fiolelor în casete se realizează cu mașini speciale automate cu vid. Mașina Strunck este complet mecanizată și realizează spălarea fiolelor în mai multe faze, procesul de lucru fiind continuu, cu un randament de maxim 15.000 fiole pe oră.

Uscarea fiolelor

Este o operație necesară pentru a îndepărta urmele de apă rămase de la spălare și este obligatorie, mai ales în cazul condiționării soluțiilor uleioase, a pulberilor. Uscarea se efectuează în etuve la temperatura de 140-160°C în casete prevăzute cu orificii care sunt deschise. În momentul scoaterii din etuvă, orificiile casetelor se închid pentru a asigura sterilitatea fiolelor.

Signarea fiolelor

Sau inscripționarea se efectuează în general după uscarea fiolelor goale sau a fiolelor deja umplute cu soluție. Operația constă în imprimarea pe peretele fiolei a

denumirii preparatului parenteral, alături de concentrație, numărul șarjei, calea de administrare, marca fabricii, etc. se folosește uneori metoda aplicării unor etichete pe fiole în stadiul final înainte de ambalare.

Signarea se realizează cu cerneală litografică, de diferite culori, funcție de produs, de calea de administrare:

- culoarea roșie pentru medicamente puternic active și toxice (Separanda și Venena);
- culoarea verde pentru formele administrate i.v.
- culoarea neagră pentru medicamentele de uz veterinar;
- fiole brune se signează cu cerneală albă sau galbenă.

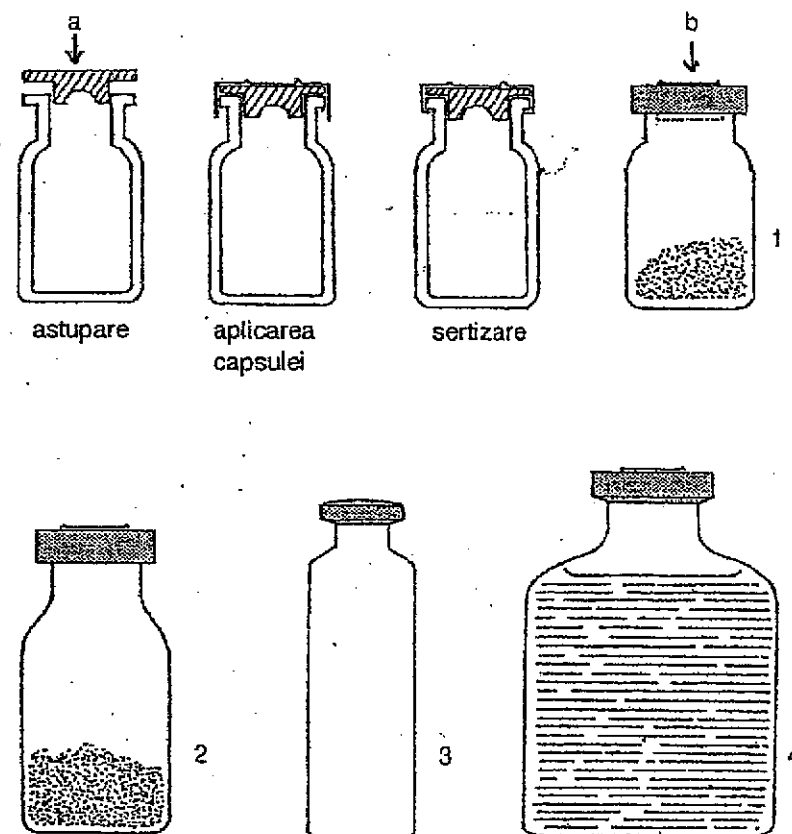
Fiolele goale proaspăt signate pentru fixarea cernelii se introduc în casete și se mențin în etuvă la temperatura de 180-200°C timp de o oră.

În fabrici signarea se realizează după umplere și sterilizare; operația se realizează în flux continuu.

FLACOANE MULTIDOZE

Aceste recipiente sunt flacoane de sticlă mici, prevăzute cu dop de cauciuc, fixat ermetic cu ajutorul unei capsule metalice din aluminiu care asigură și protecția. Au o capacitate de 1 - 5 - 20 ml, rareori 50 ml. Sunt utilizate pentru condiționarea medicamentelor injectabile sub formă de pulberi liofilizate (antibiotice, preparate opoterapice), comprimate pentru soluții sau suspensii injectabile care se prepară ex-tempore sau chiar a preparatelor injectabile multidoze sub formă de soluții.

Flacoanele se siliconează pentru a li se mări rezistența hidrolitică și a facilita prelevarea integrală a lichidului. Pentru prelevarea soluției injectabile sau pentru prepararea acesteia ex-tempore se îndepărtează capsula de aluminiu, dopul de cauciuc este spălat cu alcool sau alcool iodat 1% și apoi este perforat cu un ac steril.



- 1,2 - flacon tip antibiotic;
 3 - tub multidoze (insulină);
 4 - flacon multidoze de 50 ml cu soluție injectabilă;
 a - dop de cauciuc;
 b - capsulă metalică de aluminiu pentru sertizare.

DOPURI DE CAUCIUC

Se utilizează pentru închiderea, asigurarea etanșeității flacoanelor de sticlă multidoze sau a flacoanelor pentru soluții parenterale de volum mare (perfuzii).

Sunt fabricate din cauciuc, polimer organic macromolecular din clasa elastomerilor, de origine naturală, de semisinteză sau sinteză.

Cauciucul natural are avantajul elasticității excelente, calitate importantă din punct de vedere tehnologic (asigură etanșeitatea după înțepare).

Condiții de calitate:

- să asigure etanșeitatea pentru a împiedica pătrunderea aerului (oxigen, dioxid de carbon), a vaporilor de apă și contaminarea microbiană;
- să nu-și modifice calitățile fizico-chimice prin sterilizare la autoclav;
- să permită pătrunderea acului seringii fără a se disloca fragmente de dop care să impurifice soluția;
- să fie suficient de elastice pentru a obstrua orificiul rămas după extragerea acului de seringă în scopul evitării contaminării microbiene;
- să fie compatibile cu substanțele și solvenții utilizați la prepararea medicamentelor parenterale (rezistente la ulei, să nu pună în libertate peroxizi).

Dopurile de cauciuc sunt rareori inerte față de soluția cu care vin în contact, fiind de așteptat în cursul timpului să apară colorații inexplicabile, tulburări, precipitate sau micșorarea activității prin adsorbție (cazul agenților conservanți).

Dopurile de cauciuc sunt supuse unui control al proprietăților mecanice și fizice cât și chimic și microbiologic.

SPĂLAREA DOPURILOR

Dopurile trebuie să fie întâi bine curățate pentru îndepărtarea impurităților superficiale, cât și a componentelor cauciucului care au migrat la suprafață după vulcanizare.

În mic pentru îndepărtarea substanțelor organice și pirogene dopurile se spală cu peria, în apă cu detergent, apoi cu multă apă, după care se fierb timp de 30 minute în soluție de carbonat de sodiu 2%; se spală de mai multe ori cu apă distilată, se fierb 30 de minute cu în soluție de HCl 0,01 N și se spală din nou cu apă distilată.

O altă metodă prevede numai fierberea dopurilor timp de 60 de minute în soluție de carbonat de sodiu 2%. Operația de spălare a dopurilor se încheie cu autoclavarea la 120°C 60 de minute.

În industrie dopurile de cauciuc sau material plastic sunt spălate prin agitare mecanică într-un rezervor cu soluție fierbinte de detergent sau altă substanțe (sulfat de sodiu 0,5%) urmând spălarea cu o serie de jeturi de apă și în final cu apă distilată pentru injecții.

Se ține seama de faptul că printr-un tratament brutal se modifică proprietățile fizico-mecanice ale cauciucului, astfel că înlăturarea ulterioară a alcaliilor sau a detergentilor se va efectua greu. De aceea se recomandă spălarea și fierberea 10-15 minute în apă distilată.

În laboratoarele farmaciilor de spital dopurile astfel pregătite se vor păstra într-o soluție antibacteriană (fenosept 1:10.000); înainte de folosire se spală cu apă distilată apirogenă.

CAPSULE METALICE

Flacoanele multidoze sunt astupate cu dopuri care sunt fixate cu ajutorul unei armături metalice (capsulă, capac) din aluminiu.

În cazul flacoanelor cu soluții parenterale de volum mare se utilizează o armătură metalică dublă, una perforată și o a doua sub formă de capsulă pentru protecție.

Capsulele se spală cu apă, se fierb o oră în apă distilată și se usucă la etuvă în casonete.

INIECTABILE ADRENALINI 0,1% (F.R. VIII)

Soluție injectabilă de adrenalină 0,1%

Adrenalinum	0,100 g
Acidum tartaricum	0,084 g
Natrii pyrosulfurosum	0,100 g
Natrii chloridum	0,800 g
Aqua q.s.ad.	100,00 ml

Soluție injectabilă apoasă, sterilă.

OBSERVAȚII

Conform F.R. X. epinefrina, sinonim adrenalina, este o pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (toxic). La aer și la lumină se colorează; se conservă în recipiente închise etanș, ferit de lumină, sub nitrogen, la VENENA.

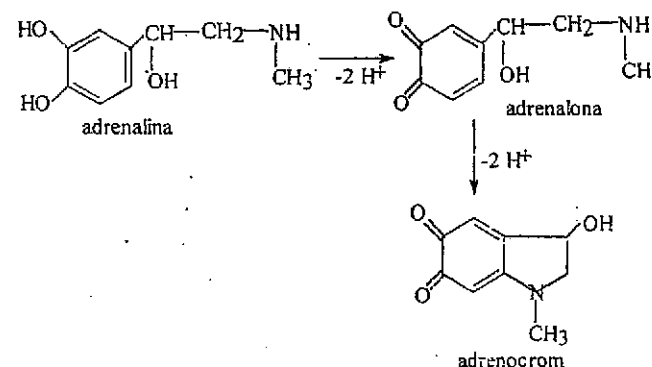
Adrenalina este o substanță foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în alcool, cloroform, eter; se dizolvă în soluții diluate de acizi minerali sau hidroxizi alcalini. Pentru obținerea soluției injectabile adrenalina se va solubiliza prin intermediul acidului tartric, când se formează tartratul de adrenalină, compus ce este solubil în mediu puternic acid.

La o valoare de pH < 3 și la temperaturi mai ridicate adrenalina racemizează.

F.R. IX prevede soluția de adrenalină 0,1% neinjectabilă care se obține prin dizolvarea adrenalinei tot prin intermediul acidului tartric. Soluția obținută se folosește în receptură pentru realizarea altor preparate. Ulterior s-a trecut la înlocuirea tartratului de adrenalină cu clorhidratul de adrenalină care, sub formă de soluție 0,1%, este prevăzut de F.R. X.; această soluție conține epinefrină în amestec

cu apă și acid clorhidric 1-mol/l și are un pH 3 – 4; potrivit farmacopeei poate conține stabilizanți propriu-ziși.

În prezența oxidanților (cum ar fi de exemplu oxigenul), adrenalina se oxidează cu obținerea derivatului ortochinonic galben, oxidarea mergând apoi până la adrenocrom, compus de culoare roșie și care este un derivat activ.



Alți produși care rezultă într-un proces de oxidare înaintată sunt lipsiți de activitate terapeutică și sunt colorați în negru până la brun. Oxidarea este favorizată de prezența aerului, luminii, temperaturii, alcaliilor. Pentru a evita acest neajuns la prepararea soluției se folosește apă proaspăt fiartă și răcită (pentru îndepărtarea oxigenului), înfiolarea în atmosferă de bioxid de carbon și folosirea de fiole din sticlă neutră colorată.

Pirosulfitul de sodiu, prevăzut în formulă, are rol antioxidant. În prezența acidității imprimată de acidul tartric se formează acidul piro-sulfuros cu proprietăți reducătoare. Ca stabilizant se mai pot folosi: acidul ascorbic, acidul fumaric, bisulfitul de sodiu și diferiți tioderivați.

PREPARARE

Se dizolvă acidul tartric și adrenalina în aproximativ 20 ml apă; separat se dizolvă clorura de sodiu și piro-sulfitul în aproximativ 50 ml apă, cele două soluții se amestecă și se completează în cilindru gradat la 100 ml. Se filtrează soluția

obținută se înfiiolează în fiole de 1 ml în atmosferă de dioxid de carbon. Produsul obținut se sterilizează în autoclav la 100°C timp de 60 de minute.

Pentru a evita descompunerea adrenalinei soluția nu se va steriliza la temperaturi mai mari de 100°C. Unele Farmacopei indică prepararea pe calea aseptică sau sterilizarea prin tindalizare la 70°C.

F.R. IX prevede pentru conservare folosirea clorbutanolului.

Industria românească de medicamente condiționează soluția apoasă injectabilă de adrenalină în fiole de 1 ml.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Dozele terapeutice diminuează congestia și edemul mucoaselor, stimulează inima și cresc ușor presiunea sistolică, au acțiune bronhodilatatoare; local poate opri hemoragiile capilare. Efectele se datorează acțiunii simpatomimetice directe (stimulare alfa- și beta-adrenergică).

INDICAȚII

Urgențe alergice; stop cardiac (prin asistolie ventriculară); accesul de astm bronșic; hemoragii capilare la suprafață; se asociază anesteziei locale vasodilatatoare (procaina, lidocaina).

MOD DE ADMINISTRARE

În șocul anafilactic, intravenos lent și cu multă prudență 0,1-0,5 mg (0,1-0,5 ml din fiolă), diluate cu 10 ml soluție salină izotonă; În sincopa cardiacă, intravenos lent 0,5-1 mg (1/2-1 fiolă), eventual repetat după 1-15 minute; în astmul bronșic, subcutanat 0,3 mg (0,3 ml din fiolă), eventual repetat la 20 de minute (cel mult 2-3 doze).

REAȚII ADVERSE

Palpitații, tahicardie, aritmii ectopice, dureri anginoase, anxietate, neliniște, slăbiciune, amețeli, cefalee, parestezii în extremități, creșterea glicemiei. Injecțiile intravenoase sunt periculoase (prudență multă).

CONTRAINDICAȚII

Hipertensiune arterială, boli miocardice, cardiopatie ischemică, tahicardie și aritmii ectopice, ateroscleroză, cord pulmonar, hipertiroidism, Epinefrina are un indice terapeutic mic, de aceea trebuie folosită numai la indicația medicului și sub control medical.

CONSERVARE

Se păstrează la VENENA, în fiole colorate care au termen de valabilitate 1 an după care se reanalizează soluția.

INIECTABILE CALCIU GLUCONATIS 10% (F.R. VIII)

Soluție injectabilă de gluconat de calciu 10%

Calcii gluconas	10 g
Aqua	q. s. ad. 100 ml

Soluția injectabilă apoasă de gluconat de calciu 10% este o soluție hipertonică, limpede, incoloră, sterilă. Se administrează i.m. și i.v.

OBSERVAȚII

Gluconatul de calciu este sub formă de pulbere sau granule albe, fără miros și fără gust. Este o substanță greu solubilă în apă, ușor solubilă în apă la fierbere;

are un coeficientul de solubilitate în apă de 1:30, și creșterea solubilității se poate realiza prin adaos de substanțe anorganice (acid boric 1%, borax, clorură de magneziu, hiposulfid de magneziu) sau substanțe organice (levulinat de calciu 5%, zaharat de calciu, lactat de calciu, lactobionat de calciu).

Industria noastră de medicamente a preparat această soluție folosind levulinatul de calciu. În prezent se folosește clorura de sodiu.

Creșterea solubilității gluconatului de calciu cu ajutorul acidului boric se explică prin formarea între cele două molecule a unui complex ușor solubil.

Gluconat de calciu	10,00 g
Acid boric	0,50 g
Hidroxid de sodiu	0,30 g
Apă q. s. ad.	100,00 ml

În 60-70 ml apă în fierbere se dizolvă acidul boric, soluția obținută se răcește la 70°C și peste aceasta se adaugă gluconatul de calciu în mici porțiuni sub agitare continuă. Se aduce pH-ul soluției la o valoare de aproximativ 6,2-7,3 cu ajutorul soluției de hidroxid de sodiu. Se completează soluția obținută la 100 ml, se filtrează și se înfiiolează. Soluția se supune apoi sterilizării.

Prin aducerea pH-ului soluției la o valoare apropiată de neutralitate se crește acțiunea stabilizatoare a acidului boric.

Dacă se dorește obținerea unei soluții de gluconat de calciu cu o concentrație mai mică de 10%, aceasta se poate prepara prin dizolvarea gluconatului de calciu în apă, încălzirea soluției la fierbere într-un balon prevăzut cu refrigerent vertical timp de 2-3 ore, până la dizolvarea completă a gluconatului. După răcire soluția printr-un filtru de sticlă poros, se înfiiolează și se sterilizează. În cazul unei încălziri prelungite la reflux, în contact cu sticla care este un silicat de sodiu, o parte din gluconatul de calciu se transformă în gluconat de sodiu care împiedică cristalizarea restului de gluconat de calciu.

Soluția de gluconat de calciu 10% este o soluție suprasaturată care prezintă tendința de a cristaliza la scăderi mari de temperatură, agitare puternică mai ales în prezența urmeilor de cristale rămase în soluție. Toate acestea pot fi evitate prin sterilizări succesive (de trei ori) la 100°C timp de 30 min, la intervale de 24 h.

Industria noastră de medicamente prepară soluția injectabilă de Gluconat de calciu 10% care este condiționată în fiole de 10 sau de 5 ml și soluția de concentrație 20% folosită prin administrare i.v. pentru determinarea timpului de circulație.

PREPARARE

Se dizolvă levulinatul de calciu (care se adaugă în proporție de 5%) în apă distilată proaspăt fiartă și răcită, se adaugă gluconatul de calciu și se agită până la dizolvare. Soluția obținută se completează la 100 ml, se filtrează și se înfiiolează în fiole de 5 sau de 10 ml. Acestea se închid și se supun sterilizării.

COMPOZIȚIE

Fiole de 5 ml conținând 5 ml soluție apoasă de gluconat de calciu 10% (0,5 mg/ml soluție); fiole de 10 ml conținând 10 ml soluție apoasă de gluconat de calciu 10% (1 mg/ml soluție).

ACȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Gluconatul de calciu are acțiune recalcifiantă, scade excitabilitatea neuromusculară și relaxează musculatura netedă; antialergic, antiinflamator și normalizant al permeabilității capilare.

INDICAȚII

Este de ales în tratamentul tetaniei hipocalcemice grave; hipoparatiroidism postoperator, convulsii hipocalcemice la nou-născuți cu hipoparatiroidism.

CONTRAINDICAȚII

Hipercalcemie, insuficiență renală severă, litiază renală calcică, osteoporoza acută prin imobilizare. Nu se va folosi în timpul tratamentului cu digitalice sau în condiții de hiperexcitabilitate cardiacă (poate provoca aritmii severe). Nu se va injecta i.m. la copii, deoarece poate determina abcese.

PRECAUȚII

Injectarea i.v. impune multă prudență, din cauza faptului că, la creșterea bruscă a calcemiei se poate produce deprimarea cordului. Se va administra cu prudență în caz de hemoragie cerebrală recentă.

MOD DE ADMINISTRARE

În tetania hipocalcemică gravă: i.v. lent, în 10-15 minute, 10-20 ml din soluția 10% (de preferință sub control ECG); în continuare, în perfuzie i.v. 6-8 g/1000 ml soluție de glucoză 5% sau se injectează i.m. soluția 10%. În convulsii hipocalcemice: la nou-născutul cu hipoparatiroidism, se introduce i.v. lent, în soluție 5% gluconat de calciu 300-500 mg/kg corp pe zi.

REAȚII ADVERSE

Abcese la locul injectării i.m. (mai ales la copii mici); injectarea i.v. rapidă poate provoca greață, vomă, senzație de căldură, sudorație, paloarea feței, hipotensiune arterială.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole de 5 ml.

CONDIȚII DE PĂSTRARE

A se păstra ferit de lumină și la temperatura camerei (20 ± 5 grade Celsius).

Valabilitate: 2 ani de la data fabricației.

INIECTABILE PHENOBARBITALI 10% (F.R. X)

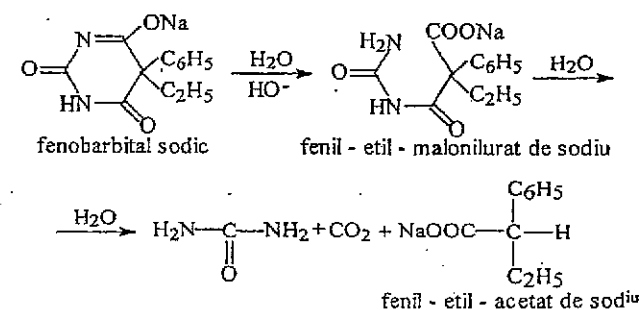
Soluție injectabilă de fenobarbital 10%

Phenobarbitalul		10 g
Propylenglycolum	q. s. ad.	100 ml

Soluția injectabilă de fenobarbital 10% (conform F.R. X. 100 mg/ml) este o soluție sterilă de fenobarbital, într-un vehicul anhidru (propilenglicol).

OBSERVAȚII

Dacă la prepararea acestei soluții injectabile s-ar folosi drept solvent apa distilată ar trebui înlocuit fenobarbitalul acid cu fenobarbital sodic care are coeficientul de solubilitate în apă de 1:2; inconvenientul folosirii fenobarbitalului sodic este pH-ul bazic (aproximativ 8) al soluției care se obține. Fenobarbitalul sodic se descompune hidrolitic la această valoare de pH rezultând feniletilacetiluree, care este o substanță greu solubilă în apă ce sedimentează, alături de dioxidul de carbon.



Descompunerea soluției apoase de fenobarbital sodic depinde de concentrație, pH, temperatură, timp de sterilizare și este grăbită de urmele de metale alcaline, motiv pentru care apa este înlocuită cu propilenglicolul. Hidroliza poate fi întârziată prin folosirea stabilizanților alcool etilic, glicerină, uretan, alcool benzilic, propilenglicol.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V fenobarbital ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) față de valoarea declarată.

PREPARARE

Se dizolvă fenobarbitalul în propilenglicol și se completează în cilindru la 100 ml. Soluția se filtrează printr-un filtru uscat. La diluare cu apă va precipita fenobarbitalul. Se înfiiolează în fiole de 2 ml. și se sterilizează prin tindalizare 15 minute la 70°C de 3 ori în interval de 24 de ore.

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră.

COMPOZIȚIE

Industrial se obțin fiole ce conțin soluție 10% (200 mg/2 ml) și 4% (40 mg/1 ml) fenobarbital.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Sedativ, hipnotic cu acțiune prelungită, anticonvulsivant.

INDICAȚII

Sedativ în diferite stări de hiperexcitabilitate, afecțiuni medicale sau chirurgicale care necesită sedare (hipertensiune, cardiopatie ischemică etc.), insomnii, epilepsie (marele rău epileptic), convulsii la sugari, copii și adulți.

CONTRAINDICAȚII

Stări precomatoase și comatoase, parkinsonism, intoleranță la fenobarbital, insuficiență renală, cardio-pulmonară și hepatică gravă, diabet, porfirie latentă.

REAȚII ADVERSE

Poate provoca fenomene paradoxale de excitație nervoasă și erupții alergice de tip urticarian.

MOD DE ADMINISTRARE

Anticonvulsivant, în intoxicațiile cu stricnină, în tetanos 2-3 fiole/zi i.m.; în epilepsie se începe cu 1/2 comprimat de 100 mg de 2-3 ori/zi continuându-se cu 200-300 mg/zi fracționat până la dispariția convulsiilor. Doza unică maximă de 300 mg; doza zilnică maximă 600 mg; copii - sedativ 6 mg/kg corp/zi în 3 prize oral sau i.m. anticonvulsivant 3-5 mg/kg corp/doză oral sau i.m. Se poate repeta până la maximum 300 mg.

ATENȚIE: Nu se injectează i.v. datorită solventului, care este iritant.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Fenobarbitalul scade eficacitatea anticoagulantelor cumarinice chinidinei, ciclosporinei, contraceptivelor hormonale orale; glucocorticoizilor, doxiciclinei, teofilinei prin stimularea metabolizării lor hepatice (se recomandă doze mai mari din acestea, iar la oprirea administrării barbituricului, scăderea dozelor, eventual se evită fenobarbitalul); acțiunea deprimantă centrală a fenobarbitalului poate fi crescută de alcool, alte barbiturice și sedative, sulfamide antidiabetice, imipramina (prudență în asociere).

FORMA DE PREZENTARE

Fiole a 2 ml soluție 10%.

CONDIȚII DE PĂSTRARE

La adăpost de lumină, căldura și umiditate. SEPARANDA

INIECTABILE CALCI BROMIDUM 10%

Soluție injectabilă de bromură de calciu 10%

Bromură de calciu		10 g
Apă pentru preparate injectabile	ad.	100 ml

Soluție injectabilă apoasă, hipertonică, sterilă și apirogenă, destinată administrării i.v..

PREPARARE

Se dizolvă bromura de calciu în apă distilată proaspăt fiartă și răcită; se completează cu apă la volumul prevăzut și soluția obținută se filtrează și se repartizează în fiole sau flacoane corespunzătoare, care se sterilizează la 121°C, timp de 15 de minute.

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră. pH 5,8-7,2.

OBSERVAȚII

Bromura de calciu este, conform F.R. X., o substanță delicvescentă, motiv pentru care la preparare se folosește substanța din flacoanele originale, închise etanș. Soluția de bromură de calciu este stabilă.

Soluția este incompatibilă cu fosfații, cu sulfatul de magneziu, hidrogenocarbonatul de sodiu, streptomina, hidrolizatele de proteine, Fosfobion,

ampicilina, fenitoina, riboflavina, cefalotină. În concentrații peste 5% salefiază sărurile de alcaloizi din soluțiile lor apoase. Cu soluția de benzoat de sodiu sau de cafeină și benzoat de sodiu formează benzoatul de calciu greu solubil. De aceea, s-a folosit modul de preparare exemplificat la soluția antișoc.

Nu se va administra în cursul tratamentului cu glicozizi cardiotonici. Cu tetraciclina se formează complecși cu activitate redusă.

Intră în compoziția unor formule complexe, cum este soluția antișoc de mai jos, folosită în unele spitale:

Bromura de calciu	2,50 g
Clorura de calciu	1,25 g
Glucoză	187,00 g
Clorură de potasiu	1,25 g
Acid ascorbic	2,50 g
Hidrogenocarbonat de sodiu	1,10 g
Acid benzoic	1,20 g
Clorhidrat de tiamină	0,25 g
Apă la	1 000,00 ml

CONSERVARE

Se conservă în recipiente ferite de lumină, în loc uscat și răcoros.

INIECTABILE EPHEDRINI HYDROCHLORIDI 1%, 2,5% ȘI 5%

Soluție injectabilă de clorhidrat de efedrină

Clorhidrat de efedrină	1,0 g	2,5 g	5,0 g
Apă la	100 ml	100 ml	100ml

Soluție injectabilă apoasă, sterilă și aprotică.

PREPARARE

Se dizolvă clorhidratul de efedrină în 80 ml apă pentru preparate injectabile, se completează la 100 ml cu apă; soluția obținută se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml și se sterilizează la 121°C, timp de 15 minute.

DESCRIERE

Lichid limpede, incolor, pH 4,5 - 6,5.

OBSERVAȚII

Soluția injectabilă de efedrină este stabilă.

Prezintă unele incompatibilități cu soluțiile injectabile cu reacție alcalină care prin micșorarea pH-ului pot precipita componenta activă (derivați barbiturici, sulfamide).

Se va evita asocierea cu ACTH și hidroclorizon, IMAO și cu digitalice; cu guanetidina (inhibarea efectului antihipertensiv); cu doxepina (potențarea efectului simpaticomimetic).

AȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Efedrina are efecte directe și indirecte asupra receptorilor adrenergici. Are activitate alfa și beta-adrenergică și efecte pronunțate stimulative asupra sistemului nervos central. La doze terapeutice, crește presiunea arterială prin creșterea debitului cardiac și de asemenea prin inducerea vasoconstricției periferice. Efedrina produce bronchodilație, scade tonusul și motilitatea intestinală, relaxează peretele vezicii, contractând sfincterul și relaxează detrusorul.

INDICAȚII

Astm bronșic (prevenirea bronhospasmului), combaterea hipotensiunii în decursul rahianesteziei, remisiunea simptomelor congestiei nazale asociate răcelilor comune, febrei fanului, etc. Bloc cardiac cu sincopă; narcolepsie (pentru acțiunea stimulantă centrală).

CONTRAINDICAȚII

Hipertensiune arterială, leziuni miocardice organice, insuficiență cardiacă, hiperexcitabilitate a sistemului nervos central, hipertrofie de prostată, hipertiroidism.

PRECAUȚII

Se administrează cu prudență în glaucomul cu unghi îngust.

REAȚII ADVERSE

Nervozitate, insomnie, slăbiciune musculară, tremor, palpitații, creșterea presiunii arteriale, greață, vomă; dozele mari pot provoca deprimarea inimii și creșterea glicemiei; dezvoltă tahifilaxie.

MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: Subcutanat 1 fiolă a 10 sau 50 mg. Copii: Subcutanat 2-10 mg/zi (în funcție de vârstă).

FORMA DE PREZENTARE

Fiole cu 1 ml soluție 1%. Fiole cu 1 ml soluție 5%.

INIECTABILE LIDOCAINI HYDROCHLORIDI (F.R. X)

Soluție injectabilă de clorhidrat de lidocaină 1%, 2%, 4%

Conform F.R. X este o soluție injectabilă cu concentrația 10 mg/ml, 20 mg/ml și 40 mg/ml. Este o soluție sterilă de clorhidrat de lidocaină în apă pentru preparate injectabile.

Lidocaina clorhidrat	100 mg	200 mg	200 mg	400 mg
Clorura de sodiu	70 mg	60 mg	140 mg	120 mg
Apă până la	10 ml	10 ml	20 ml	20 ml

Se prezintă sub formă de fiole cu capacitatea de 10 ml și 20 ml, ambele existând pe două concentrații: 1% și 2%.

PREPARARE

Se dizolvă clorhidratul de lidocaină și clorura de sodiu într-o cantitate corespunzătoare de apă distilată pentru preparate injectabile; soluția obținută se completează cu același solvent la volumul prevăzut și se filtrează. Urmează repartizarea în fiole sau flacoane de capacitate corespunzătoare și sterilizarea la 120°C, timp de 20 de minute.

DESCRIERE

Lichid limpede, incolor. pH 5,0 – 7,0.

OBSERVAȚII

Conform F.R. X se poate prepara această soluție injectabilă utilizând cantitatea corespunzătoare de lidocaină bază și folosind pentru dizolvarea substanței active acid clorhidric. Se folosesc următoarele substanțe: lidocaină bază, acid clorhidric, clorură de sodiu, și apă distilată pentru preparate injectabile.

Clorhidratul de lidocaină este o pulbere cristalină albă. Fără miros. Este foarte solubil în apă, ușor solubil în alcool, cloroform, practic insolubil în eter. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină, la SEPARANDA.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de lidocaină ($C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Produsul injectabil se înfiolează în atmosferă de nitrogen.

Soluțiile injectabile de lidocaină sunt suficient de stabile.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Lidocaina este un anestezic local din grupa amidelor. Ea stabilizează membrana neuronală și inhibă reversibil generarea și conducerea impulsurilor nervoase, acestea constituie baza mecanismului de acțiune ca anestezic local de conducere și justifică întrebuințarea medicamentului în aritmiile cardiace. Lidocaina se metabolizează în special în ficat și se elimină prin rinichi, 10% din doza administrată fiind eliminată sub formă nemodificată.

INDICAȚII

Anestezia locală, anestezie regională, anestezie epidurală și intratecală.
Aritmie ventriculară, tahicardie supraventriculară.

CONTRAINDICAȚII

Alergie la lidocaină. Trebuie avută în vedere posibilitatea scăderii presiunii sanguine și a bradicardiei în cazul anesteziei intratecale și extradurale. În cazul afecțiunilor hepatice, se vor administra doze scăzute.

EFFECTE ADVERSE

Simptomele la nivelul sistemului nervos central includ: parestezia limbii, amețeli, vedere voalată urmată de somnolență, convulsii, pierderea cunoștinței, uneori stop respirator.

INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE

Efectele toxice se potențează când medicamentul se administrează cu preparate antiaritmice. Produsul potențează acțiunea relaxantelor musculare. Reduce acțiunea sulfamidelor.

ATENȚIE

Preparatul din fiole nu conține conservanți. Conținutul fiolei nu se mai utilizează după trecerea a 24 ore de la deschiderea acesteia, fiind necesară distrugerea lui. Nu se va utiliza medicamentul după expirarea perioadei de valabilitate inscripționată pe ambalaj.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole a 10 ml. Fiole a 20 ml.

INIECTABILE PYRIDOXINI HYDROCHLORIDI 2,5%

Soluție injectabilă de clorhidrat de piridoxină

Clorhidrat de piridoxină	2,5 g
Apă	la 100 ml

Soluție injectabilă apoasă, sterilă și apirogenă.

Compoziție: Fiolele conțin clorhidrat de piridoxină 0,050 g/2 ml, respectiv 0,250 g/5 ml.

PREPARARE

Clorhidratul de piridoxină se dizolvă în apă, soluția se filtrează, se reparatează sub azot în fiole sau flacoane și se sterilizează la 120°C, timp de 20 de minute.

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră sau slab gălbuie. pH 2,5 - 4,0.

OBSERVAȚII

Clorhidratul de piridoxină este inactivat de lumină și mai ales de razele ultraviolete, de aceea flacoanele în care se condiționează trebuie să fie de culoare brună și vor fi păstrate ferit de lumină.

La prelucrarea soluțiilor injectabile cu piridoxină trebuie evitate ustensilele de metal (fier), iar hârtia se va spăla în prealabil cu acid clorhidric diluat și apoi cu apă distilată pentru a îndepărta urmele de fier.

Cu soluții cu reacție alcalină, la pH peste 5, soluția de clorhidrat de piridoxină începe să se coloreze.

Având pH-ul de stabilitate diferit de cel favorabil pantotenatului de calciu aceste soluții nu se vor asocia.

Prezintă incompatibilități cu levodopa, căreia îi reduce sau anulează acțiunea antiparkinsoniană; mărește eliminarea nitrofurantoinului aproape la dublu.

ACȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Vitamina B₆ (piridoxina) face parte din vitaminele grupului B, care se găsesc în drojdia de bere și în anumite vegetale. Ea joacă un rol important în metabolismul acizilor aminați și al grăsimilor. De aceea, piridoxina are un rol activ în schimbările tisulare, mai ales în ceea ce privește țesutul hepatic, sistemul nervos, pielea și organele hematopoietice.

INDICAȚII

Anemii de cauze diverse, afecțiuni ale sistemului nervos central cu etiologie diferite, tratamentul preventiv și curativ al polinevritelor de origine toxică sau medicamentoasă, vărsături, mai ales gravide, boala Parkinson, etilism acut; afecțiuni ale pielii.

MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: doze de 50-250 mg zilnic, timp de 15-20 zile, administrate per os sau în injecții (intramusculare, intravenoase). Copii: doze de 20-50 mg, după vârstă și gravitatea cazului.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole de 2 ml conținând 50 mg vitamina B₆. Fiole de 5 ml conținând 250 mg vitamina B₆.

CONDIȚII DE PĂSTRARE

La adăpost de lumină.

INIECTABILE CALCIU CHLORIDI 10% ȘI 20% (F.R. X)

Soluție injectabilă de clorură de calciu 10% și 20%

Clorură de calciu (6H ₂ O)	10 g	20 g
Apă	la	100 ml
		100 ml

Soluție injectabilă apoasă, hipertonică, sterilă și apirogenă.

PREPARARE

Se dizolvă clorura de calciu în apă pentru preparate injectabile; soluția obținută se completează la 100 ml, se filtrează și se repartizează în flacoane, care se sterilizează la 121°C, timp de 15 de minute.

DESCRIERE

Se obține o soluție injectabilă apoasă, hipertonică (soluția în concentrație de 2,5% este izoosmotică cu serul sanguin), sterilă destinată administrării i.v.

Lichid limpede, incolor, fără miros, cu gust sărat - amarui.

pH 5,5-7,0.

OBSERVAȚII

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de calciu (CaCl₂ · 6H₂O) față de valoarea declarată.

Pentru prepararea acestei soluții se folosește clorura de calciu cristalizată cu 6 molecule de apă, din flacoane închise etanș având mențiunea „pro injectiones”. Aceasta corespunde condițiilor de calitate cerute de F.R. X.

Soluția injectabilă obținută este stabilă.

Este incompatibilă cu soluții injectabile care conțin tetraciline (complexi inactivi), săruri de alcaaloizi, sulfat de magneziu, ampicilina, sulfat de streptomicina, riboflavină, hidrolizate de proteină, barbiturice, hidrogenocarbonat de sodiu, fosfat de codeină, citrați de cafeină.

Datorită interacțiunilor care apar nu se va administra clorura de calciu în cursul tratamentului cu glicozizi digitalici sau strofantozid. Ionii de calciu contractează acțiunea spasmolitică a papaverinei și a isosuprinei.

În practică se prescriu uneori soluții care conțin clorura de calciu asociată cu substanțe cu care prezintă incompatibilități, cum este exemplificat în formulele de mai jos, unde datorită concentrației reduse de ioni de calciu, sărurile de calciu care rezultă se află în limita coeficientului de solubilitate.

	I	II	III	IV
Clorură de calciu	1 g	0,8 g	2 g	2 g
Clorură de potasiu	1 g	5 g	2 g	2 g
Sulfat de magneziu	10 g	10 g	10 g	10 g
Citrat de cafeină	2,5 g	-	-	2,5 g
Glucoză	-	50 g	200 g	200 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

ACȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Clorura de calciu este descompusă în organism, ionul clor producând acidoză, iar calciul depunându-se la nivelul țesutului osos. Ionul calciu are de asemenea acțiune antiinflamatoare și antialergică, intervenind în metabolismul hidric și în permeabilitatea membranelor celulare. Favorizează coagularea sanguină, fiind component necesar în anumite fenomene enzimactice. Are acțiune ușor depresivă asupra sistemului nervos central. La utilizare prelungită provoacă iritația venei cu endoflebită.

INDICAȚII

Tetanie, spasmofilie, stări hemoragice, tuberculoze, sarcină, alăptare, pleurezii, ascita cirozei hepatice, edem Quincke, urticarie, boala serului.

CONTRAINDICAȚII

În cursul tratamentului cu digitală, prudență în insuficiența renală gravă, ulcer gastro-duodenal.

MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: 10 ml în injecții strict intravenoase, lente. Copii: sugari: 3-5 ml în injecții strict intravenoase lente; preșcolari și școlari: 5-10 ml în injecții strict intravenoase lente.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole de 10 ml.

INIECTABILE MAGNESII SULFATIS 20% (R.R. X)

Soluție injectabilă de sulfat de magneziu 20%

Sulfat de magneziu	20 g
Apă	la 100 ml

Soluția injectabilă apoasă de sulfat de magneziu (200 mg/ml) este sterilă și apirogenă.

PREPARARE

Sulfatul de magneziu se dizolvă în 60 ml apă pentru preparate injectabile și soluția obținută se completează până la volumul de 100 ml cu apă distilată. Soluția se filtrează, se repartizează în fiole și se sterilizează la 121°C, timp de 15 de minute.

OBSERVAȚII

Se obține o soluție injectabilă apoasă, hipertonică (soluția în concentrație de 2,5% este izoosmotică cu serul sanguin), sterilă și apirogenă.

Lichid limpede, incolor. pH 6,0 - 7,5.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V sulfat de magneziu ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) față de valoarea declarată.

La preparare se folosește sulfatul de magneziu cristalizat cu 7 molecule de apă. Datorită faptului că sulfatul de magneziu cu 7 molecule de apă de cristalizare este o substanță eflorescentă, este necesar să se determine apa de cristalizare pentru evitarea subdozării și contaminării cu substanțe pirogene.

Soluția obținută este stabilă în timp.

Sulfatul de magneziu prezintă incompatibilități la asociere cu fosfați, sulfamide, soluții cu reacție alcalină, soluția de hidrogenocarbonat de sodiu, clorhidratul de procaină.

Nu se asociază cu adrenalina (produce tahicardie adrenalinică crescută, flutter atrial), cu glicozizi digitalici, strofantozid, cu tetraciclinele (se formează complecși neabsorbabili lipsiți de acțiune). Inhibă parțial activitatea streptomycinei.

AȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Sulfatul de magneziu are acțiune spasmolitică, antianafilactică, anticonvulsivantă și sedativă (de scurtă durată). Are acțiune spasmolitică asupra tetaniei femeii gravide sau asupra tetaniei uterine din ruptura de placenta. Acționează asupra musculaturii bronșice. Exerciță în același timp acțiune antiemetizantă și antișoc.

INDICAȚII

Tulburări de irigație cerebrală, edem cerebral, encefalită, migrene, stări depresive. Cefalee histaminică, rinită fânului, edem Quinke, astm bronșic. Febră și frisoane după transfuzii. Intoxicații cu stricnină, tetanos, nevralgii, tuse convulsivă. Colici hepatice, intestinale, renale. Tulburări de climacteriu.

CONTRAINDICAȚII

Boala Addison, intoxicații cu barbiturice, insuficiență renală.

MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: 1-3 fiole zilnic, în injecții intravenoase (lente), în cazuri grave (eclampsic, tetanos) 0,2 ml/kg corp la 3-4 ore. Copii: 0,2-0,3 ml/kg corp/zi, i.m.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole de 10 ml.

CONSERVARE

Se conservă ferit de lumină, la loc uscat și răcoros.

INIECTABILE DIGOXINI (F.R. X)

Soluție injectabilă de digoxină

Digoxin		0,0250 g
Alcool etilic		37 g
Propilenglicol		20 g
Apă distilată	ad.	100 ml

Soluție injectabilă cu vehicul compus, destinată administrării i.v.

PREPARARE

Se dizolvă digoxinul în amestecul de alcool etilic și propilenglicol și se diluează cu apa necesară, treptat și sub agitare, până se ajunge la 100 ml.

DESCRIERE

Se obține o soluție limpede incoloră, cu miros de alcool și gust amar. pH 5,4 - 7,2.

OBSERVAȚII

Digoxinul este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (toxic). Este ușor solubil în piridină, foarte puțin solubil în alcool diluat și metanol, practic insolubil în apă și cloroform. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină. Venera.

Conform F.R. X soluția injectabilă de digoxină (0,25 mg/ml) este o soluție de digoxină dizolvată prin intermediul unui amestec de alcool și propilenglicol în apă pentru preparate injectabile. Se prepară pe cale aseptică.

AȚIUNE TERAPEUTICĂ

Glicozidă tonicardiacă cu acțiune intensivă, relativ rapidă (apare la 20 de minute, este maximă la 1,5-3 ore după injectarea i.v.; concentrația plasmatică constantă se obține după 6-7 zile de tratament) și de durată relativ scurtă (la bolnavii complet digitalizați decompensarea survine după 5-6 zile de la oprirea medicației).

INDICAȚII

Insuficiența cardiacă acută, insuficiența cardiacă congestivă, cord pulmonar cronic, insuficiența cardiacă la copii (în cursul cardiopatiilor congenitale sau dobândite); fibrilație și flutter atriale, tahicardie supraventriculară. Este de ales pentru digitalizare rapidă și la bolnavii cu tendință mare de acumulare a digitalicelor.

MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: tratament de atac (eventual) cu 0,5-1 mg/zi oral, până la compensare (câteva zile), apoi întreținere cu 0,125-0,50 mg/zi (obișnuit 0,25 mg mai puțin la bătrâni și la bolnavii cu insuficiență renală - 0,125 mg); în urgențe, dacă pacientul nu a mai fost digitalizat, se injectează i.v. lent (diluât și cu prudență) 0,5 -1 mg, repetând la nevoie după 4-8 ore încă 0,5 mg.

REAȚII ADVERSE ȘI CONTRAINDICAȚII

Riscurile toxicității cumulative sunt mai mici ca la digitoxină; injectarea i.v. trebuie făcută cu prudență. Nou-născuții și imaturii sunt mai sensibili (prudență în dozare); insuficiența renală și vârsta înaintată favorizează acumularea (doze mici). Antiacidele pot diminua absorbția intestinală a digoxinei; anticolinergicele, eritromicina, tetraciclina pot crește absorbția.

CONSERVARE

Ferit de lumină, la loc răcoros. VENENA. Valabilitate 2 ani.

PREZENTARE FARMACEUTICĂ

Fiole a 2 ml soluție injectabilă conținând digoxină 0,5 mg.

INIECTABILE ACIDI ASCORBICI 10% (F.R. X)

Soluție injectabilă de acid ascorbic 10%

Acidum ascorbicum	10,0 g
Natrii hydrogencarbonas	4,5 g
Aque q. s. ad.	100,0 ml

Soluția injectabilă de acid ascorbic (100 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de ascorbat de sodiu (se obține din carbonat acid de sodiu și acid ascorbic) în apă pentru preparate injectabile din care s-a îndepărtat dioxidul de carbon.

PREPARARE

Acidul ascorbic se dizolvă în 80 ml apă distilată și soluția obținută se saturează cu CO₂; se adaugă apoi carbonatul acid de sodiu în mici porțiuni. Se completează cu același solvent la 100 ml. Soluția se filtrează și în ea se barbotează CO₂ timp de 15 minute. Se înfirolează în atmosferă de CO₂, în fiole incolore de 2 sau 5 ml, care se sterilizează după închidere la 100°C timp de 30 de minute.

OBSERVAȚII

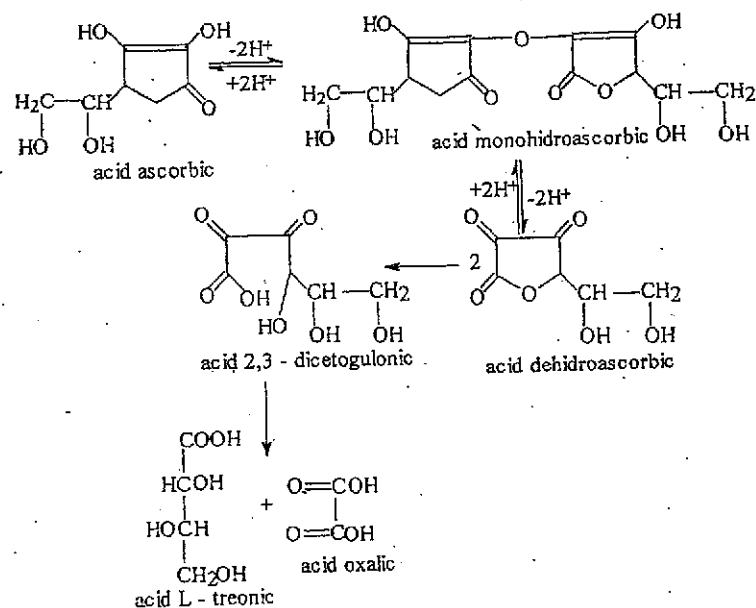
Acidul ascorbic este o substanță ușor solubilă în apă care imprimă soluției apoase un pH acid cuprins între 3,5 - 4; la administrarea i.m. a soluției la această valoare de pH este iritantă pentru țesuturi și în timp favorizează oxidarea acidului ascorbic.

Pentru a asigura o bună stabilitate a acidului ascorbic și o bună tolerabilitate la administrarea soluției o parte din acidul ascorbic se va transforma în ascorbat de sodiu cu ajutorul carbonatului acid de sodiu astfel încât pH-ul soluției să fie cuprins între 5 - 6,5. Un pH mai mare de 6,5 nu este corespunzător pentru că favorizează oxidarea acidului ascorbic rezultând printr-o reacție reversibilă acidul

dehidroascorbic. Descompunerea poate merge în continuare până la acid oxalic și acid L-treonic compuși lipsiți de acțiune terapeutică și care duc la îngălbenirea soluției, motiv pentru care F.R. X prevede că o eventuală colorație a soluției să nu fie mai intensă decât a unui etalon de culoare. Reacția de oxidare este favorizată de prezența oxigenului, metalelor grele care au rol catalitic, temperaturii ridicate și luminii. Pentru a evita acțiunea oxigenului se folosește apa distilată pentru soluții injectabile proaspăt fiartă și răcită și saturată cu CO₂ iar înfiolarea se face în atmosferă de CO₂.

Urmele de metale grele se evită prin condiționarea soluției în fiole incolore deoarece sticla colorată poate ceda ioni de cobalt sau de fier.

Filtrarea soluției nu se va face prin hârtie de filtru care poate ceda urme de metale ci prin filtru de porțelan poros. Pentru acțiunea de chelare a eventualelor urme de metale grele în soluție se poate adăuga EDTA.



Acțiunea negativă a temperaturii se evită prin sterilizarea soluției la o temperatură și un timp de lucru mic (100°C timp de 30 de minute) pe baia de apă sau în autoclav cu vapori fluenți. Acțiunea luminii se evită prin condiționarea soluției în fiole incolore dar păstrate în cutii de carton.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V acid ascorbic ($C_6H_8O_6$) față de valoarea declarată.

F.R. X prevede că la obținerea soluției injectabile de vitamina C este admisă folosirea unui stabilizant potrivit.

COMPOZIȚIE

Fiole conținând acid ascorbic 0,20 g/2 ml și 0,50 g/5 ml.

ACȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Vitamina C este un factor vitaminic cu rol în biogeneza substanței intercelulare, intervine în procesele metabolice de oxido-reducere, în metabolismul glucidelor, proteinelor și grăsimilor; acționează substitutiv în stările de deficit de acid ascorbic, corectând tulburările specifice; grăbește vindecarea plăgilor, favorizează depunerea calciului în oase și vindecarea fracturilor, crește rezistența capilarelor, mărește rezistența la infecții.

INDICAȚII

Profilaxia și tratamentul scorbutului și altor forme de hipovitaminoza C: boli grave, stări febrile prelungite, infecții, intervenții chirurgicale; gingivite, stomatite, osteoporoză, fracturi, hemoragii prin fragilitate capilară, anumite forme de anemie, methemoglobinemie. Surmenaj, efort fizic prelungit, astenie de primăvară. Profilaxia virozei și a gripei.

CONTRAINDICAȚII

Litiază renală (tratamente îndelungate cu doze mari), stări de supraîncărcare cu fier, la bolnavii cu hemocromatoză, talasemie, deficit de acid folic sau la cei care primesc transfuzii de sânge frecvent.

REAȚII ADVERSE

Rareori diaree, precipitarea oxalaților și uraților în urina acidă. Injectarea rapidă intravenos poate provoca amețeli sau chiar lipotimie.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Acidul ascorbic poate favoriza precipitarea sulfamidelor în urină. Scade efectele anticoagulantelor orale, fenotiazinelor. Accentuează efectele adverse ale contraceptivelor orale și estrogenilor la doze de peste 1 g/zi.

MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: intramuscular sau intravenos 0,1-1 g/ zi. Copii: intramuscular sau intravenos 0,05-0,30 g/zi.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole de 2 ml. Fiole de 5 ml.

CONDIȚII DE PĂSTRARE

În fiole incolore, la adăpost de lumină, căldură și umiditate.

INIECTABILE RIBOFLAVINI 0,5% (F.R. VIII)

Soluție injectabilă de riboflavină 0,5%

Riboflavinum	0,50 g
Acidum salicylicum	0,35 g
Dinatrii hydrogenophosphas sicc	1,14 g
Natrii salicylas	7,60 g
Aqua q. s. ad.	100,00 ml

PREPARARE

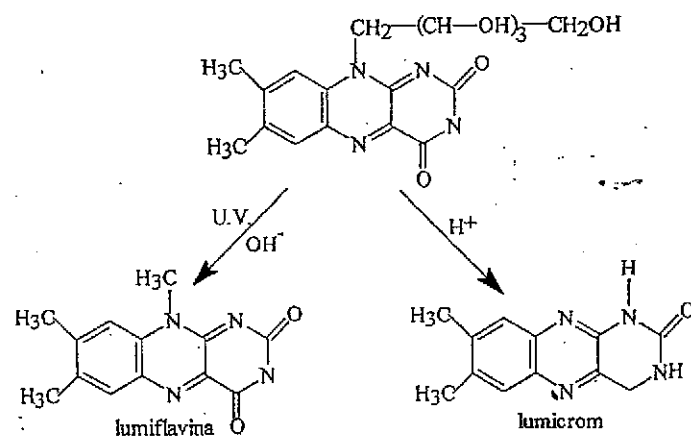
În 20 mililitri apă distilată pentru preparate injectabile se dizolvă fosfatul disodic sicc, se adaugă acidul salicilic și se agită până la dizolvare. Se adaugă salicilatul de sodiu și la sfârșit riboflavina. Se completează soluția cu apă la 100 ml., se filtrează, se înfiolează în fiole colorate de 1 sau 2 ml. și se sterilizează la 100°C timp de 30 de minute

DESCRIERE

Soluție limpede, de culoare galbenă, cu pH 5,5-6,5.

OBSERVAȚII

Riboflavina sinonim Vitamina B₂ (F.R. X.) este o pulbere cristalină galbenă până la galben-portocaliu, cu miros slab și gust amar. Este o substanță greu solubilă în apă, foarte ușor solubilă în soluții alcaline. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină. În prezența luminii se descompune fotochimic (se va condiționa în fiole colorate). În prezența temperaturii ridicate și a pH-ului acid se descompune cu formare de lumicrom; la pH alcalin se formează lumilactoflavina. Substanța este stabilă în soluție la pH slab acid sau neutru.



Acidul salicilic este solubil în apă în raport de 1 : 500.

Salicilatul de sodiu este solubil în apă în raport de 1 : 1.

Fosfatul disodic sicc se obține din Na₂HPO₄ * 12 H₂O prin uscare la etuvă la 50°C la masă constantă. În urma solubilizării în apă imprimă soluției o reacție alcalină. Este solubil în apă în raport de 1 : 7.

În acest caz riboflavina se va solubiliza cu ajutorul fosfatului disodic când rezultă complexul riboflavin-fosfat de sodiu care este solubil în apă 1:20. soluția va avea un pH alcalin imprimat de fosfatul disodic pH care se va aduce la o valoare cuprinsă între 5,6-6,5 (pH care asigură stabilitatea riboflavinei) cu ajutorul sistemului tampon acid salicilic/salicilat de sodiu.

Nu se va asocia soluția injectabilă de riboflavină cu sulfat de zinc în colire pentru că precipită fosfatul de zinc care va fi iritant pentru ochii

Acastă soluție injectabilă se poate prepara și direct din riboflavinfosfatul de sodiu la care se asociază acid ascorbic (aduce pH-ul soluției la valoarea de 5,6-6,5) și NaCl (rol izotonizant).

COMPOZIȚIE

O fiolă conține fosfat monosodic de riboflavină în cantitate echivalentă cu 0,010 g de riboflavină bază.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Vitamina B₂ (riboflavina, lactoflavina) este componentă a două coenzime (grupări prostetice) care acționează în cadrul unui număr mare de flavinenzime angrenate în special în sistemul enzimatic respirator. Cele două coenzime ce conțin riboflavina (riboflavin-nucleotidul și riboflavin-adenin-dinucleotidul) joacă un rol important în procesele de oxido-reducere, care constituie o parte din seria complexă de reacții metabolice din organism. Riboflavina nu are acțiune farmacologică aparentă, dar aportul ei deficitar produce fenomene carentiale evidente, constând în leziuni ale pielii și ale fanerelor și procese patologice oculare. Astfel, se constată: cheiloza, stomatita angulară, glosita, ulceratii ale mucoaselor, dermatită seborică (în special a feței), vascularizarea corneei și a scleroticii. Se recomandă ca tratamentul cu Riboflavină să fie suplimentat prin administrarea de preparate vitaminice de complex B.

INDICAȚII

Tulburări de creștere, hemeralopie, keratite, conjunctivite, steatoree, stomatita angulară, glosite, sebooree, acnee, rozacee, crampe musculare, migrene, hipogalactie.

Posologie și mod de administrare: Doza zilnică profilactică la adulți este de 0,002-0,010 g pe zi, iar cea terapeutică de 0,010-0,015 g. La copii sub 2 1/2 ani se administrează 0,0005-0,0025 g pe zi, iar la copiii între 2 1/2 și 15 ani 0,0025-0,010 g zi. Preparatul se injectează intramuscular profund.

PREZENTARE

Fiole de 2 ml.

CONSERVARE

A se feri de lumină și căldură. Se condiționează în fiole brune.

INIECTABILE ATROPINI SULFATIS 0,10% (F.R. IX)

Soluție injectabilă de sulfat de atropină 0,10%

Atropini sulfas	0,10 g
Acidum hydrochloricum 0,1N	q.s.
Aqua	q. s. ad. 100 ml

PREPARARE

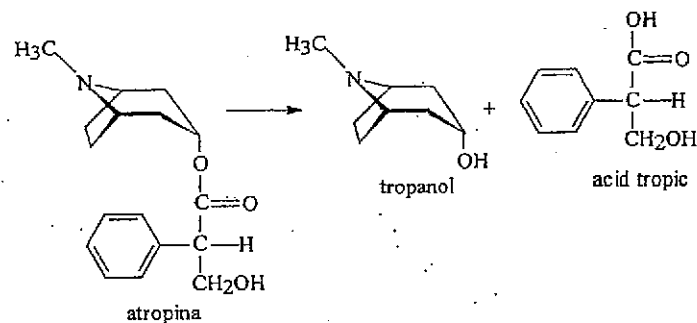
În 80 ml apă distilată se dizolvă sulfatul de atropină și se aduce pH-ul soluției la valoarea de 3,5-4,5 cu ajutorul acidului clorhidric 0,1 N. Se completează cu apă la 100 ml., se filtrează și se condiționează în fiole de sticlă incolore de 1 ml.. Se sterilizează la 100°C timp de 30 de minute.

DESCRIERE

Se obține o soluție limpede, incoloră cu pH 3,5-4,5.

OBSERVAȚII

Sulfatul de atropină este o substanță cristalină incoloră sau pulbere cristalină albă fără miros, cu gust amar toxic. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină, VENENA. Este un alcaloid cu nucleu tropanic foarte ușor solubil în apă; datorită structurii sale chimice de eter poate suferi în soluție apoasă o descompunere hidrolitică cu formare tropanol și acid tropic compuși inactivi din punct de vedere terapeutic, în soluție neproducându-se nici o modificare vizibilă. Reacția de hidroliză este accelerată de pH-ul neutru sau alcalin al soluției, de lumină și de temperatură. Un pH acid (3,5-4,5) asigură stabilitatea alcaloidului și se realizează în acest caz cu ajutorul acidului clorhidric.



COMPOZIȚIE

Atropină sulfurică 0,001 g. Apă distilată pentru injecții până la 1 ml.

AȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Atropina face parte din grupa substanțelor parasimpatolitice. Acțiunea caracteristică a atropinei este aceea asupra secrețiilor. Astfel scade secrețiile excesive ale căilor respiratorii, ale glandelor salivare, scade secreția gastrică atât cantitativ, cât și calitativ, scade aciditatea liberă, diminuează secreția biliară, pancreatică și a glandelor mamare. Atropina reduce hiperperistaltismul tractului digestiv, având și acțiune antispastică. În doze mici reduce frecvența bătăilor cardiace prin excitație vagală. În doze mai mari produce accelerarea lor prin acțiunea de paralizare a fibrelor parasimpatice cardiomoderatoare. Atropina posedă și o acțiune bronhodilatatoare. Atropina produce midriază intensivă însoțită de tulburări de acomodare și creșterea consecutivă a presiunii intraoculare.

INDICAȚII

Bronșite cu hipersecreție, colici biliare, colici nefretice, hipersecreție gastrică, spasm piloric, constipație spastică. Ca element adjuvant în amestecurile preanestezice și analgezice. Traumatisme craniene închise. În tratamentul crizelor de râs și plâns din sindroamele pseudobulbare. În unele tulburări de conducere (bloc atrioventricular complet cu crize Adam-Stokes), sindromul sinusului

carotidian cu crize sincopale. Colita ulceroasă cronică nespecifică. Tratamentul profilactic al grețurilor și vărsăturilor din răul de mare și de avion, în asociere cu antihistaminice și barbiturice.

CONTRAINDICAȚII

Fibrilație atrială, glaucom, tuberculoza pulmonară evolutivă.

MOD DE ADMINISTRARE

În injecții subcutanate, la adulți 0,25-1 ml pe zi din soluția 1%.

FORMA DE PREZENTARE

Fiole de 1 ml soluție 1%. Se eliberează numai cu prescripția medicului pe blanchete cu timbrul sec.

CONSERVARE

Venena. A se feri de lumină. „Atenție! A nu se lăsa la îndemâna copiilor”.

INIECTABILE PAPAVERINI HYDROCHLORIDI 4% (F.R. X)

Soluție injectabilă de clorhidrat de papaverină 4%

Papaverini hydrochloridi	4,000 g
Calcii et natrii edetas	0,012 g
Aqua q. s. ad.	100,000 ml

F.R. X prevede că soluția injectabilă de clorhidrat de papaverină (40 mg/ml sau 100 mg/ml) este o soluție sterilă care se obține prin încălzirea la aproximativ

50°C în apă pentru preparate injectabile. Preparatul poate să conțină stabilizanți potriviți.

PREPARARE

În 80 ml apă distilată proaspăt fiartă și răcită se dizolvă prin încălzire la 50°C papaverina clorhidrică și edetatul de sodiu și calciu. Se completează cu apă la 100 ml., se filtrează și se condiționează în fiole de sticlă incolore de 1 ml. Se sterilizează la 100°C timp de 30 de minute.

DESCRIERE

Se obține o soluție cu gust slab amar, limpede, incoloră. O eventuală colorație a soluției nu trebuie să fie mai intensă decât a unui etalon de culoare prevăzut de F.R. X. Soluția va avea un pH în jurul valorii de 2,5-5.

OBSERVAȚII

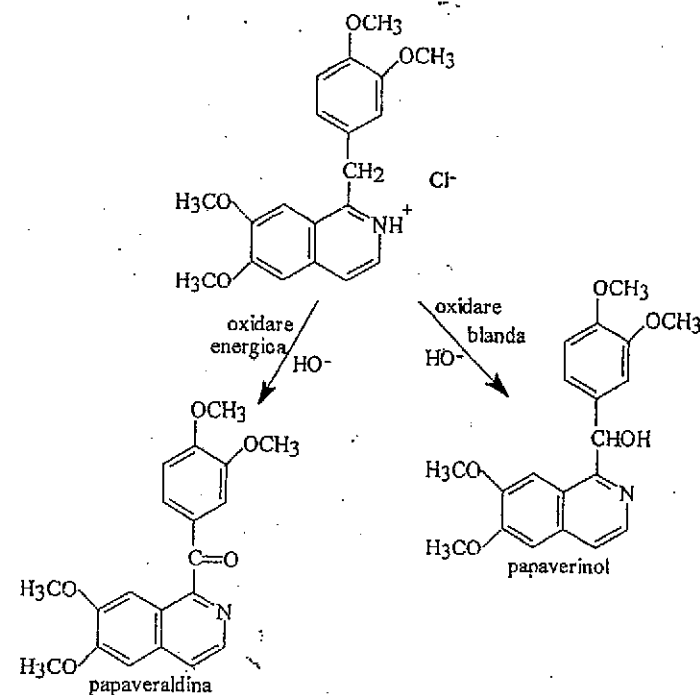
Papaverina clorhidrică este sub formă de cristale sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar și arzător. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină, SEPARANDA. Este solubilă în apă în raport de 1:40, solubilitatea crescând la cald. În soluție apoasă se oxidează cu obținere de papaveraldină și papaverinol compuși inactivi care colorează soluția în galben. Reacția de oxidare este accentuată de prezența oxigenului (se folosește apă distilată proaspăt fiartă și răcită), metalelor grele care au rol catalitic (nu se va condiționa în fiole de sticlă colorate); pentru a complexa eventualele urme de metale grele se va adăuga în soluție EDTA de sodiu și de calciu; pentru a evita acțiunea luminii fiolele de sticlă incolore se păstrează în cutii de carton.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de papaverină ($C_{20}H_{21}O_4 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Industria noastră de medicamente prepară soluția injectabilă de papaverină clorhidrică 4% care este condiționată în fiole de 1 ml ce conțin 40 mg papaverina/ml.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Vasodilatator și antispastic prin acțiune directă asupra musculaturii netede; efectul se menține circa 2 ore după administrare orală, și 40, respectiv 20 de minute după injectarea intramusculară sau perfuzia intravenoasă. Injectarea i.v. este urmată de o acțiune moderată, dar incontestabilă, de creștere a circulației cerebrale. Este bronhodilatator musculotrop și coronarodilatator relativ slab; deprimă conducerea atrioventriculară, prelungește perioada refractară a miocardului, scade excitabilitatea.



INDICAȚII

Tulburări circulatorii cerebrale de natură spastică sau aterosclerotică, retinopatii, migrenă, sindrom Meniere; sindrom anginos, stare post-infarct; tulburări circulatorii ale musculaturii netede digestive și biliare; spasm piloric, constipație spastică, colici intestinale, diskinezie biliară hipertona, colici biliare, dismenoree.

CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII

Hipertensiune intracraniană și bloc atrio-ventricular; prudență în glaucom și la bolnavii cu hipertrofie de prostată. Alcaloidul precipită din soluție când pH-ul este mai mare de 6.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Nu se asociază cu medicamente stimulante beta-adrenergice (risc crescut de aritmii); papaverina poate crește efectul hipotensiv al medicamentelor antihipertensive. Efectele papaverinei sunt accentuate de anestezice generale, analgezice, sedative, tranchilizante și sunt diminuate de fumat. Papaverina scade acțiunea levodopa.

REAȚII ADVERSE

Injectarea i.v. poate produce aritmii, bloc atrio-ventricular, colaps, deprimare respiratorie (este necesară prudența, se va evita injectarea directă, nediluată); dozele mari pot cauza somnolență, constipație, neplăcere epigastrică, amețeli, cefalee, sudorație.

POSOLOGIE

Injectie i.m. sau i.v. (diluat și lent, în 2-3 minute), 40-120 mg, repetat eventual la interval de 3 ore. În perfuzie intravenoasă (diluat în soluție clorurată sau glucozată izotopă, la un pH de maximum 6), 40-200 mg o dată.

PREZENTARE

Fiole de 1 ml soluție 4%.

CONDIȚII DE PĂSTRARE

La adăpost de umezeală, lumină și căldură, SEPARANDA. Valabilitate: 3 ani de la data fabricației.

SOLUȚII INJECTABILE ULEIOASE

Soluțiile injectabile uleioase se prepară atunci când substanța activă este insolubilă în apă, sau instabilă în mediu apos sau când se urmărește obținerea unui efect retard. Vehiculul folosit la prepararea acestor forme farmaceutice este uleiul de floarea-soarelui sterilizat și neutralizat.

Uleiul de floarea-soarelui este un ulei gras constituit din gliceride ale acizilor oleic și linoleic și acizi grași liberi exprimați în acid oleic care imprimă o anumită aciditate uleiului.

Conform F.R. X prin indice de aciditate se înțelege numărul de mg de hidroxid de potasiu necesare pentru neutralizarea acizilor grași liberi conținuți într-un gram de probă de analizat (ulei gras, ulei volatil, balsam, ceruri, etc.)

F.R. X prevede un indice de aciditate de maxim 0,2% pentru uleiul de floarea-soarelui. Neutralizarea uleiului de floarea-soarelui care are un indice de aciditate mai mare de 0,2% se face cu ajutorul carbonatului de sodiu.

DETERMINAREA INDICELUI DE ACIDITATE

Se cântăresc 5 g de ulei de floarea-soarelui și se dizolvă în 50 ml amestec alcool:eter = 1:1, neutralizat în prealabil în prezența fenolftaleinei, și amestecul se titrează cu o soluție de hidroxid de potasiu 0,1 N până la colorație roz.

Indicele de aciditate se calculează conform formulei:

$$I_a = \frac{5,61}{M} \times V$$

unde:

V - volumul de KOH 0,1N

M - masa de ulei de floarea-soarelui luată în lucru (5 g)

5,61 - numărul de mg de KOH care se află într-un ml de soluție de KOH 0,1N

NEUTRALIZAREA ACIDITĂȚII ULEIULUI

DE FLOAREA-SOARELUI

Pentru neutralizarea acidității uleiului de floarea-soarelui se folosește o cantitate de carbonat de sodiu egală cu dublul cantității de acid oleic din uleiul de floarea-soarelui și această substanță se dizolvă într-o cantitate de apă egală cu cantitatea de acid oleic găsită în proba de analizat. Soluția apoasă de carbonat de sodiu se încălzește la aproximativ 40°C și se adaugă treptat sub agitare peste uleiul de floarea-soarelui încălzit la aceeași temperatură. Amestecul se lasă 24 de ore în repaus pentru desăvârșirea reacției; supernatantul se decantează într-un flacon uscat peste 5 g sulfat de sodiu anhidru pentru a reține eventualele urme de apă conținute

în ulei. Se agită energic și după 24 de ore se filtrează la cald; se condiționează în recipiente sterile de capacitate mică, închise etanș, ferit de lumină.

HELIANTHI OLEUM NEUTRALISATUM (F.R. X)

Uleiul de floarea-soarelui neutralizat

Helianthi oleum	100 g
Natrii carbonas	q. s.
Aqua destillata	q. s.

Dacă volumul de KOH 0,1 N care se folosește la titrare este 12,6 ml, indicele de aciditate este:

$$I_a = \frac{5,61 \times 12,6}{5} = 14,13$$

a)

F.R. IX prevede că la un indice de aciditate egal cu 3, uleiul de floarea-soarelui are un conținut de 1,5% acid oleic.

$I_a = 3$ 1,5 % acid oleic

14,13 X % acid oleic

X = 7,06% acid oleic

b)

1 ml KOH 0,0282 g acid oleic

12,6 ml KOH X_1 g acid oleic

$X_1 = 0,35$ g

X₁(0,35)g acid oleic 5 g ulei de floarea-soarelui

Y g acid oleic 100 g ulei de floarea-soarelui

Y = 7g% acid oleic

- se folosește o cantitate dublă de carbonat de sodiu $7,06 \times 2 = 14,12$ g,

- cantitatea de apă necesară este de 7,06 g,

1 g apă 20 pic

0,06 g x pic.

$X = 0,06 \times 20 = 1,2$ pic. de apă

Se folosesc 7 g de apă și o picătură.

PREPARAREA SOLUȚIEI ULEIOASE

Substanțele active se dizolvă în uleiul de floarea-soarelui, sterilizat și neutralizat, la rece sau la cald în funcție de proprietățile fiecăreia. Soluția obținută se completează la volumul prescris cu ulei de floarea-soarelui sterilizat și neutralizat. Se filtrează la cald. Dacă soluția obținută conține substanțe active termolabile prepararea se face pe cale aseptică; în cazul în care substanțele active sunt termostabile sterilitatea se va asigura prin sterilizarea soluției obținute la etuvă 30 de minute la 180°C (sau la 60 de minute la 170°C, sau 3 ore la 160°C).

Prepararea soluțiilor uleioase se face în vase curate și perfect uscate.

Dacă este cazul se adaugă antioxidanți corespunzători.

SOLUȚIA INJECTABILĂ DE ERGOCALCIFEROL

Ergocalciferolum	1,00 g
Hydrochinonum	0,03 g
Alcoholum benzilicus	10,00 g
Phenolum cryst.	0,50 g
Helianthi oleum ad	100,00 ml

PREPARARE

În 30 ml ulei de floarea-soarelui sterilizat și neutralizat încălzit la 60°C se dizolvă hidrochinona iar soluția obținută se lasă să se răcească. Separat se dizolvă ergocalciferolul și fenolul în alcoolul benzilic. Cele două soluții se amestecă și se completează cu ulei de floarea-soarelui sterilizat și neutralizat la 100 ml; soluția obținută se filtrează la cald. Se înfiolează în atmosferă de azot, în fiole colorate de 1 ml.

OBSERVAȚII

Solubilitatea vitaminei D₂ în uleiul de floarea-soarelui este de 1:100; în acest caz ea nu se află în limita coeficientului de solubilitate în ulei și se va solubiliza prin intermediul alcoolului benzilic, care are rolul de a-i crește solubilitatea.

Deoarece vitamina D₂ este o substanță termolabilă, prepararea soluției injectabile se va face pe cale aseptică.

F.R. X prevede că 1 mg ergocalciferol corespunde la 40 000 UI. Se păstrează în recipiente bine închise, sub nitrogen, ferit de lumină, la rece. La aer și lumină se descompune. SEPARANDA

Alcoolul benzilic are și o ușoară acțiune anestezică și antiseptică.

Ergocalciferolul se poate oxida în prezenta luminii; urmele de metale grele pot cataliza reacțiile de oxidare; aceste neajunsuri se pot înlătura prin adăugarea agenților de chelare (EDTA) și realizarea condiționării în fiole incolore care vor fi păstrate ferite de lumină.

Hidrochinona are rol antioxidant iar fenolul este conservant.

COMPOZIȚIE

Pentru administrare parenterală: Fiole conținând ergocalciferol 400 000 U.I., respectiv 600 000 U.I.

AȚIUNE FARMACOTERAPEUTICĂ

Vitamina D₂ catalizează procesul de formare a complexului calciu-fosfor, intervenind astfel în metabolismul celor două substanțe. Stimulează resorbția calciului și fosforului la nivelul intestinului, catalizând totodată transformarea fosforului organic în anorganic și mobilizându-l în țesuturi. Intervine, de asemenea, în metabolismul glucidelor, determinând o creștere a glicogenului hepatic. Carența vitaminică D₂ provoacă rahitismul la copii și osteomalacia la adulți, intervine direct în calcemie, generând prin carență fenomene caracteristice tetaniei.

INDICAȚII

Preparatul este indicat în tratamentul și profilaxia rahitismului, în osteoartrite, osteomalacie și decalcifiere gravidică; în spasmofilia de tip rahitic, în fracturi (în asociere cu calciul), în carii dentare repetate. Este indicat, de asemenea, în tuberculoza pulmonară și în special extrapulmonară; în leziunile cutanate ulcerative; în intoxicații cu plumb favorizând depunerea plumbului în oase.

CONTRAINDICAȚII

Nefrite, procese degenerative cardiovasculare.

MOD DE ADMINISTRARE

Terapia vitaminică D₂ se face proporțional cu vârsta, cu gradul avitaminozei și tulburărilor produse de aceasta, cu alimentația bolnavului. Necesarul zilnic în rahitism este de 1.200 U.I. Profilaxia rahitismului se face prin doza de atac, câte 100.000 U.I. pe lună, în sezonul rece (octombrie-aprilie). Tratamentul curativ se face administrând oral sau intramuscular doze de 600.000 U.I., care se repeta la 4-6 săptămâni (total 2 doze). În formele grave, cu spasmofilie, se va începe tratamentul cu doze de șoc și se va asocia cu calciu. Injectarea se face profund intramuscular.

REACȚII ADVERSE

Doze mari zilnice determină fenomene de hipervitaminoză, care se concretizează prin creșterea calcemiei și depunerea de calciu în diferite organe (ex. rinichi).

FORMA DE PREZENTARE

Fiole buvabile de 3 ml a 600.000 U.I. ergocalciferol. Fiole de 1 ml a 400.000 sau 600.000 U.I. ergocalciferol, pentru administrare parenterală.

CONDIȚII DE PĂSTRARE

La adăpost de lumină. Preparat aseptice.

II.2. INFUNDIBILA

Preparate perfuzabile

Preparatele perfuzabile sunt soluții apoase sau emulsii ulei în apă, izotonice, sterile și apirogene, care se administrează intravenos în volume de 100 ml sau mai mari, cu ajutorul unui dispozitiv de perfuzare. (F.R. X).

CLASIFICARE

În funcție de scopul terapeutic urmărit perfuziile se clasifică în:

- ✓ Perfuzii care asigură reglarea dezechilibrului hidric și ionic al organismului
- ✓ Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic
- ✓ Perfuzii cu substanțe energetice
- ✓ Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant
- ✓ Perfuzii pentru nutriție parenterală și nutriție totală parenterală
- ✓ Perfuzii cu preparate de sânge și înlocuitori de plasmă
- ✓ Perfuzii medicamentoase
- ✓ Soluții pentru dializă peritoneală și hemodializă
- ✓ Soluții pentru nutriție enterală (hiperalimentație enterică)

FORMULARE

În formularea preparatelor parenterale se va asigura respectarea condițiilor de calitate impuse de F.R. X: lipsa impurităților pirogene, lipsa particulelor insolubile din suspensii, sterilitatea, izotonia, izohidria. F.R. X nu permite adăugarea conservanților antimicrobieni în preparatele perfuzabile.

În ceea ce privește prepararea perfuziilor F.R. X precizează „La preparare toate operațiunile se efectuează într-un ciclu continuu”.

Prepararea are loc fie industrial, fie în stația de sterile care este un spațiu distinct de farmacie și care asigură un flux tehnologic continuu, evitând contaminarea microbiană.

Principalele spații din stația de sterile sunt:

- Compartimentul de primire a condicilor și recipientelor pentru soluții sterile;
- Compartimentul de spălare;
- Compartimentul de uscare;
- Blocul steril;
- Compartimentul de preparare al apei distilate;
- Compartimentul de sterilizare;
- Compartimentul de control final și eliberare;
- Depozitul pentru substanțe medicamentoase și auxiliare;
- Compartimentul de intrare și echipare a personalului.

Flacoanele și dopurile primite în primul compartiment se mențin 24 de ore în soluție de cloramină 2%. În al doilea compartiment vor fi spălate flacoanele, ustensilele și vesela, care sunt sterilizate apoi etvele existente în compartimentul de uscare. Blocul steril este dotat cu lampă cu raze U.V. pentru asigurarea sterilității blocului steril. Sterilizarea preparatelor obținute se realizează în autoclavele din compartimentul de sterilizare, apoi toate recipientele vor fi controlate organoleptic și etichetate corespunzător.

PREPARARE

La prepararea preparatelor perfuzabile se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice.

Substanțele active se dizolvă sau se emulsionează în apa pentru preparate injectabile și soluția sau emulsia obținută se completează la volumul specificat (m/V).

Apa folosită trebuie să corespundă monografiei "Apă distilată pentru preparate injectabile".

Apa distilată pentru preparate injectabile este apa destinată preparării medicamentelor administrate pe cale parenterală, dizolvării pulberilor pentru preparate injectabile sau diluării preparatelor concentrate pentru administrare pe cale parenterală, în momentul folosirii. Se obține din apa potabilă sau din apa distilată, într-un aparat din sticlă neutră, din cuarț sau dintr-un metal potrivit. Aparatul de distilare trebuie să fie corect folosit, iar colectarea și conservarea apei distilate pentru preparate injectabile trebuie astfel făcute încât să prevină orice fel de contaminare. Trebuie să corespundă prevederilor din monografia "Aqua destillata" precum și următoarelor prevederi: lichid limpede practic lipsit de particule solide în suspensie; absența impurităților pirogene, determinarea sterilității. Se conservă în recipiente de sticlă închise etanș. Apa distilată proaspăt preparată este considerată apirogenă aproximativ 4 ore de la preparare.

F.R. X prevede că preparatele perfuzabile hipotonice se izotonizează.

La preparare nu se admite adaosul de soluțiilor tampon pentru ajustarea pH-ului sau al conservanților antimicrobieni.

Conținutul în substanța activă se exprimă în unități de masă pentru 1000 ml soluție, în milimoli pe 1000 ml soluție (mmol/l), în miliechivalenți pe 1000 ml soluție (mEq/l). Conținutul în substanțe energetice se exprimă uneori în calorii (cal).

pH-ul preparatelor perfuzabile trebuie să fie apropiat de neutralitate dacă nu se prevede altfel.

Soluțiile perfuzabile se filtrează prin materiale filtrante adecvate până când se obțin soluții perfect limpezi și se repartizează în recipiente de sticlă gradate sau din material plastic cu capacitatea de 100, 250, 500 și 1000 ml.

Aceste preparate se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor din monografia "STERILIZARE".

Recipientele și dopurile trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute de normativele de calitate în vigoare.

DESCRIERE

Soluțiile perfuzabile trebuie să fie limpezi practic lipsite de particule în suspensie. Determinarea aspectului se face pe zece recipiente (flacoane de sticlă sau din material plastic, saci de material plastic). În cazul flacoanelor și al sacilor din material plastic, conținutul acestora se transvazează în flacoane din sticlă corespunzătoare în continuare determinarea se face conform prevederilor de la INIECTABILIA.

Emulsiile parenterale, după agitare, trebuie să aibă un aspect omogen și nu trebuie să prezinte nici un semn de separare al fazelor. Diametrul particulelor fazei dispersate, determinat la microscop nu trebuie să depășească valoarea de 5 μm.

Soluțiile trebuie să fie incolore; o eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât a etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă.

pH-UL

Se determină potențimetric.

UNIFORMITATEA VOLUMULUI

Volumul de lichid perfuzabil trebuie să fie cel puțin egal cu cel declarat pe eticheta; se determină pe zece recipiente prin transvazare în cilindri gradati.

IMPURITĂȚI PIROGENE

Preparatele perfuzabile trebuie să corespundă la testul pentru impurități pirogene.

STERILITATE

Preparatele perfuzabile trebuie să fie sterile.

DOZARE

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Se admite o abatere de $\pm 5\%$ față de valoarea declarată dacă nu se prevede altfel.

CONSERVARE

În recipiente închise etanș.

OBSERVAȚIE - La preparare toate operațiunile se efectuează într-un ciclu continuu.

Farmacopeea Europeană ediția a III-a (1997) și Suplimentul 2001, prevede următoarele categorii de preparate parenterale:

Preparatele perfuzabile - sunt preparate sterile, izotone cu sângele, sub formă de soluții apoase sau emulsii ce au apa ca fază continuă. Se utilizează de regulă în volume mari și nu conțin conservanți antimicrobieni.

Unde este necesar, preparatele perfuzabile trebuie să corespundă testului pentru impuritățile pirogene. Se injectează 10 ml per Kg de masă corporală fiecărui iepure, cu excepția cazurilor justificate.

Concentratele pentru preparate injectabile și perfuzabile - sunt soluții sterile destinate administrării prin injectare sau perfuzare după o prealabilă diluare, care se realizează la un anumit volum cu lichidul prevăzut înainte de administrare. Soluția obținută după diluare, trebuie să corespundă testului pentru pirogene.

Pulberile pentru injectabile și perfuzabile - sunt substanțe solide, sterile distribuite în recipiente de condiționare finală și care când sunt amestecate și agitate cu volumul prevăzut de vehicul steril formează foarte repede o soluție limpede și fără particule în suspensie sau o suspensie omogenă. Tot în această categorie intră și preparatele liofilizate pentru uz parenteral. Aceste preparate trebuie să corespundă testelor privind uniformitatea conținutului, uniformitatea masei și testului pentru impuritățile pirogene. Etichetele pulberilor pentru injectabile și perfuzabile trebuie să conțină instrucțiuni pentru preparare.

Implantele - sunt preparate solide, sterile de formă și mărime corespunzătoare, destinate implantării parenterale; cedează substanțele active încorporate pe parcursul unei anumite perioade de timp. Fiecare doză este condiționată într-un ambalaj propriu steril.

F.R. X prevede următoarele preparate perfuzabile:

- 1 Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză;
- 2 Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză;
- 3 Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu;
- 4 Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu;
- 5 Soluție perfuzabilă de fructoză;
- 6 Soluție perfuzabilă de glucoză;
- 7 Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu și clorură de sodiu;
- 8 Soluție perfuzabilă de manitol;
- 9 Soluție perfuzabilă de metronidazol;
- 10 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu;
- 11 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă;
- 12 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu;
- 13 Soluție perfuzabilă de hidrogenocarbonat de sodiu;
- 14 Soluție perfuzabilă de lactat de sodiu;
- 15 Soluție perfuzabilă de sorbitol;
- 16 Soluție perfuzabilă de tinidazol.

II.2.1. PERFUZII CU ELECTROLIȚI

La organismele superioare întreaga activitate biologică se desfășoară într-un mediu hidroelectrolitic constant, normal oxigenat și perfect reglat.

Față de variațiile mediului extern, mediul intern prezintă particularitatea că printr-o serie de mecanisme extrem de complexe se mențin constante caracteristicile principale asigurării vieții în condiții optime:

1. Izoionia (constanța numărului de ioni și a raportului lor reciproc);
2. Izohidria (constanța concentrației în ioni de H^+);
3. Izotonia (constanța presiunii osmotice și oncotice - presiunea exercitată de ioni sau molecule asupra membranelor semipermeabile ex. Na^+ , K^+ , Cl^- , HSO_3^- , care nu pot să difuzeze liber prin acestea și presiunea coloidosmotică exercitată de puterea de hidratare a proteinelor din plasmă).

Mecanismele care asigură funcționarea echilibrată a organismului, independent de mediul exterior - homeostezia - sunt mai ales solicitate când organismul se găsește în condiții critice și trec de la funcția de reglare la aceea de apărare și conservare a vieții; organismul face apel la mecanismele proprii de apărare pentru a se putea adapta la noile condiții. În aceste situații organismul trebuie să fie ajutat prin administrarea de soluții perfuzabile care au rol corectiv sau de compensare când apar perturbări în izoionie, izotonie, izohidrie, administrând în aceste condiții organismului apă, electroliți și calorii.

Conținutul total în apă variază cu vârsta, sexul și cu constituția organismului: la copii și tineri 70-75% din greutatea corpului, la adulți circa 50% la femei și 60% la bărbați. Persoanele care au o cantitate mare de țesut adipos au o cantitate de apă relativ mică. Apa din organism este repartizată în două mari sectoare: apa intracelulară (40% la bărbați, 30% la femei) și apa extracelulară (interstițială - 15% la bărbați, 15% la femei și intravasală 5% la bărbați, 5% la femei). Întregul metabolism al apei este condiționat de cel al electroliților,

fundamentali pentru mediul intracelular fiind ionii K^+ , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} ; electroliții fundamentali ai sectorului extracelular sunt ioni de Na^+ , Cl^- , HCO_3^- .

De câte ori au loc pierderi zilnice care depășesc valorile normale, ele trebuie corectate pe calea alimentației (calea enterală) când este posibil iar în stări patologice pe cale parenterală sau rectală. În alegerea soluțiilor pentru rehidratarea endostomacală trebuie respectate principiile generale privind concentrația acestora pentru a evita încărcarea renală. Rehidratarea rectală este rar utilizată deoarece pe aceasta cale nu se pot administra decât soluții de săruri, mucoasa rectală fiind impermeabilă pentru alte substanțe. Tratamentul de echilibrare al organismului cu electroliți trebuie să țină seama de raportul în care se afla anionii și cationii în organism:

cationi	mEq/l	anioni	mEq/l
Na^+	141	Cl^-	101
K^+	4,4	HCO_3^-	27
Ca^{2+}	5	HPO_4^{2-}	2
Mg^{2+}	1,6	SO_4^{2-}	1
		Acizi organici	5
		Proteine	16
total	152	total	152

Totalul de anioni și de cationi este de 304 mEq/l. Indiferent de calea de administrare se va avea în vedere că soluțiile de electroliți se repartizează în spațiile extracelulare, iar soluțiile coloidale se repartizează în spațiul vascular. De exemplu dacă se administrează o soluție hipertonică de clorura de sodiu se aduce un aport mare de ioni de sodiu în spațiul extracelular care determină o trecere a apei din celule în interstiții și va duce la deshidratarea celulelor. Invers dacă se administrează o soluție hipotonică de clorura de sodiu aceasta va trece din

compartimentul vascular în cel interstițial și va produce edeme, dacă funcțiile renale sunt deficitare.

Pentru restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic la bolnavii operați, pentru înlocuirea pierderilor de apă și electroliți, pentru compensarea dezechilibrului acido-bazic sau a carențelor de potasiu pentru tratamentul șocului cauzat de tulburări hemodinamice se utilizează perfuziile cu electroliți.

Farmacistului îi revine sarcina nu numai de a prepara, dar și de a stabili formula perfuziei, dependent de concentrația în electroliți a serului sanguin al pacientului. Farmacistul primește o formulă cu conținutul în electroliți (anioni și cationi) - ionograma serului bolnavului, exprimat în mEq/l și nu în grame/litru care nu indică starea osmotica a organismului.

Transformarea mEq-lor în grame pentru alcătuirea formulei de soluții perfuzabile cu electroliți se efectuează după formula:

$$g/l = mEq/l \times \frac{Mr}{1000 \times valenta}$$

iar transformarea gramelor în mEq se face după următoarea formulă:

$$mEq/l = g/l \times \frac{1000 \times valenta}{Mr}$$

Pentru prepararea unei soluții perfuzabile de clorură de sodiu cu un conținut de 1 mEq/l se vor dizolva într-un litru de apă:

$$g/l = 1 \times \frac{58,45}{1000 \times 1} = 0,0584 \text{ g. clorura de sodiu}$$

Pentru ușurarea calculelor, la substanțele frecvent folosite în perfuzii s-au calculat raporturile:

$$\frac{Mr}{1000 \times V} (1) \text{ și } \frac{1000 \times V}{Mr} (2),$$

unde:

V - valența

(1) - factor de transformare din mEq în grame;

(2) - factor de transformare din grame în mEq.

Substanța	Masa moleculară relativă	(1)	(2)
Clorura de sodiu	58,45	0,0584	17,11
Clorura de potasiu	74,55	0,0745	13,42
Clorura de calciu •6H ₂ O	219,09	0,1095	9,14
Hidrogenocarbonat de sodiu	84,02	0,0840	11,90
Hidrogenocarbonat de K	100,11	0,1001	9,99
Clorura de amoniu	53,50	0,0535	18,69
Fosfat monosodic •2H ₂ O	156,07	-	-
pt. Na ⁺	-	0,1560	6,41
pt. H ⁺	-	0,1560	6,41
pt. HPO ₄ ²⁻	-	0,0780	12,82
Acetat de sodiu	82,04	0,0820	12,18
Trometamol	121,14	0,1210	8,25
Glucosa	180,16	0,180	5,55

Înlocuirea deficitului se realizează prin sărurile respective:

- pentru Cl⁻ : clorura de sodiu, de amoniu sau de potasiu;
- pentru Mg²⁺: clorura de magneziu etc.

După aflarea cantității în grame de substanță necesare pentru acoperirea deficitului în ioni, se va calcula cantitatea de apă necesară obținerii unor soluții perfuzabile izotonice (trebuie cunoscută cantitatea în grame de substanță necesară pentru obținerea unui litru de soluție izotonică).

Ionograma unui pacient indică un deficit de 80 mEq Na⁺, pentru care sunt necesare 4,67 g clorură de sodiu.

$$g/l = 80 \times \frac{58,45}{1000 \times 1} = 4,67 g$$

9 g clorura de sodiu izotonizează 1000 ml apă

4,67 g clorura de sodiu x

$$x = \frac{4,67 \times 1000}{9} = 519 \text{ ml apă}$$

Raportul între 1000 și concentrația izotonică a unei substanțe se numește cifra Sprowl.

Substanța	Cifra Sprowl
Clorura de sodiu	111
Clorura de potasiu	84
Clorura de magneziu x 6 H ₂ O	50
Clorura de calciu x 6 H ₂ O	39
Clorura de amoniu	124
Citrat de sodiu	34
Fosfat de potasiu monobazic	49
Glucosa x 1 H ₂ O	18
Carbonat acid de sodiu	72
Sulfat de sodiu x 10 H ₂ O	29

A Ionograma serului sanguin indică un deficit de 50 mEq Na⁺. Să se calculeze cantitatea de clorura de sodiu care conține această cantitate de Na⁺. (masa moleculară pentru clorura de sodiu este 58,45.)

$$g/l = 50 \times \frac{58,45}{1000 \times 1} = 50 \times 0,0584 = 2,923 \text{ g clorură de sodiu}$$

Această cantitate de clorură de sodiu se va dizolva în volumul de apă distilată necesar obținerii unei soluții perfuzabile izotonice:

$$2,923 \times 111 = 324,45 \text{ ml apă.}$$

Formula perfuziei va fi următoarea:

Rp. Natrii chloridi 2,923 g

Aquae destillatae ad injectabilia 325 ml

M. f. infundibilia

Odată cu cei 50 mEq Na⁺ se vor introduce în organism și 50 mEq Cl⁻. Dacă în serul sanguin nu există un deficit în ioni de Cl⁻, se va produce un dezechilibru ionic, fiind necesară introducerea unei alte sari de Na⁺ cum ar fi carbonatul acid de sodiu:

$$g/l = 50 \times 0,0840 = 4,2 \text{ g carbonat acid de sodiu.}$$

$$4,2 \times 72 = 303,4 \text{ ml apă pentru a obține o soluție perfuzabilă izotonică.}$$

Rp. Natrii hydrogenocarbonatis 4,2 g

Aquae destillatae ad injectabilia 304 ml

M. f. infundibilia

B Analiza serului sanguin arată un deficit de 15 mEq Na⁺ și 5 mEq Ca²⁺. Să se calculeze cantitățile de clorură de sodiu și de clorură de calciu necesare corectării deficitului ionic.

$$g/l = 15 \times 0,0584 = 0,87 \text{ g clorură de sodiu}$$

$$g/l = 5 \times 0,1095 = 0,5475 \text{ g clorură de calciu x 6 H}_2\text{O}$$

cantitatea de apă va fi :

$$0,87 \times 111 = 96,57 \text{ ml}$$

$$0,54 \times 39 = 20,06 \text{ ml}$$

$$117,63 \text{ ml}$$

Formula perfuziei va fi:

Rp. Natrii chloridi	0,87 g
Calcii chloridi	0,54 g
Aquae destillatae ad injectabilia	118 ml
M. f. infundibilia	

C Analiza serului sanguin arată un deficit de 63 mEq Na⁺, 17 mEq K⁺ și 150 mEq Cl⁻. Să se stabilească formula perfuziei.

$$g/l = 63 \times 0,0584 = 3,68 \text{ g clorură de sodiu}$$

$$g/l = 17 \times 0,0745 = 1,26 \text{ g clorură de potasiu}$$

prin această cantitate de săruri se aduce organismului și un aport de $63 + 17 = 80$ mEq Cl⁻, necesarul fiind însă de 150 mEq. Diferență de 70 mEq care apare va fi acoperită aducând în soluție ionul clorură sub formă de clorură de amoniu.

$$g/l = 70 \times 0,0535 = 3,74 \text{ g clorura de amoniu}$$

cantitatea de apă necesară perfuziei va fi :

$$(3,68 \times 111) + (1,26 \times 84) + (3,74 \times 124) = 985,52 \text{ ml apa.}$$

Formula perfuziei va fi:

Rp. Natrii chloridi	3,68 g
Kalii chloridi	1,26 g
Ammonii chloridi	3,74 g
Aquae destillatae ad injectabilia	986 ml
M. f. infundibilia	

INFUNDIBILE NATRII CHLORIDI (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de clorură de sodiu (9g/l) în apă pentru preparate injectabile. Corespunde prevederilor de la "Infundibilia" și următoarelor prevederi: un conținut de cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu față de valoarea declarată; 1000 ml soluție perfuzabilă conțin 154 mmoli Na⁺ și 154 mmoli Cl⁻.

Rp. Clorură de sodiu	9,00 g
Apă la	1000 ml

PREPARARE

Se dizolvă clorura de sodiu în 900 ml apă pentru preparate injectabile, se completează la 1000 ml, soluția se filtrează, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 121°C timp de 15 minute.

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab sărat. pH-ul soluției este 5,5-7,0.

OBSERVAȚII

Soluția de clorură de sodiu este stabilă. Nu s-au semnalat incompatibilități sau interacțiuni cu alte medicamente.

Clorura de sodiu intră în compoziția soluțiilor injectabile sau perfuzabile fie cu rol de izotonizare, fie cu rol în homeostazia electroliților și restabilirea echilibrului acido-bazic, fie asociată cu glucoza în perfuzii cu substanțe energetice.

Dacă se administrează în cantități mari duce la eliminarea K^+ din organism și favorizează apariția edemelor.

Nu se folosește în afecțiuni renale.

Când se specifică folosirea clorurii de sodiu-soluție izotonică apirogenă ca solvent sau diluant pentru preparatele injectabile sau perfuzabile din farmacopee se folosește soluția perfuzabilă de clorura de sodiu 9g/l.

INFUNDIBILE NATRII CHLORIDI COMPOSITA (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă

Soluția perfuzabilă de clorura de sodiu compusă este o soluție sterilă și apirogenă, care conține clorură de sodiu (8,6 g/l), clorură de calciu (0,5 g/l) și clorură de potasiu (0,3 g/l) dizolvate în apă pentru preparate injectabile.

Trebuie să corespundă prevederilor de la "Infundibilia" și următoarelor prevederi: un conținut de cel puțin 0,425 g și cel mult 0,525 g clorura de calciu ($CaCl_2 \times 6H_2O$) și cel puțin 4,95 și cel mult 6,05 g clor total; 1000 ml soluție perfuzabilă conțin 147 mmoli de Na^+ , 4 mmoli K^+ , 2,28 mmoli Ca^{2+} și 156 mmoli Cl^- .

Rp. Clorură de sodiu	8,60 g
Clorură de calciu	0,50 g
Clorură de potasiu	0,30 g
Apă la	1000 ml

PREPARARE

Se dizolvă clorura de sodiu, de potasiu și de calciu în 900 ml apă pentru preparate injectabile, se completează la 1000 ml; soluția obținută se filtrează, se repartizează în flacoane și se sterilizează la $121^{\circ}C$ timp de 15 minute.

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră, fără miros, gust sărat.

Soluția obținută are pH-ul 5,0-6,5.

Această formulă mai este cunoscută și sub numele de - Soluție perfuzabilă Ringer.

INFUNDIBILE NATRII CHLORIDI COMPOSITA

CUM NATRIO LACTATO (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu

Sinonim: Soluție perfuzabilă Ringer lactată.

Natrii chloridum	6,00 g
Calcii chloridum	0,50 g
Kalii chloridum	0,30 g
Acidum lacticum (100%)	4,02 g
Natrii hydroxydatum (R)	1,79 g
Aqua destillata ad injectabilia	q. s. ad. 1000 ml

PREPARARE

Acidul lactic se diluează cu 100 ml apă pentru preparate injectabile, se adaugă hidroxidul de sodiu dizolvat în 200 ml apă pentru preparate injectabile și se sterilizează la autoclav la $115^{\circ}C$ timp de 20 minute. După răcire se adaugă, cu precauție, hidroxid de sodiu (R) 50 g/l până când o picătură de roșu de fenol-soluție(I) cu o picătură soluție perfuzabilă se colorează în roșu-vioaceu. Clorurile de sodiu de calciu și de potasiu se dizolvă în 500 ml apă pentru preparate

injectabile, cele două soluții se reunesc și se completează cu apă pentru preparate injectabile la 1000 ml. Se filtrează, se repartizează în recipiente adecvate și se sterilizează.

OBSERVAȚII

Trebuie să corespundă prevederilor de la "Infundibilia" și următoarelor prevederi: un conținut de cel puțin 0,475 g și cel mult 0,525 g clorura de calciu ($\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$) și cel puțin 4,5 și cel mult 5,5 g lactat de sodiu, cel puțin 3,8 g și cel mult 4,2 g clor total; 1000 ml soluție perfuzabilă conțin 147 mmoli de Na^+ , 4 mmoli K^+ , 0,77 mmoli Ca^{2+} și 624 mmoli Cl^- .

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră, fără miros, gust sărat.

Soluția obținută are pH-ul 5,0-7,0.

INFUNDIBILE KALII ET NATRII CHLORIDI (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu și clorura de sodiu

Soluția perfuzabilă de clorură de potasiu și de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de clorură de potasiu și de clorură de sodiu în apă pentru preparate injectabile.

Kalii chlorium		2,68 g
Natrii chloridum		6,02 g
Aqua destillata ad iniectionabilia	q. s. ad.	1000 ml

Corespunde prevederilor de la "Infundibilia" și următoarelor prevederi: 1000 ml soluție perfuzabilă conțin cel puțin 5,72 g și cel mult 6,32 g clorură de sodiu, cel puțin 2,55 g și cel mult 2,81 g clorură de potasiu și cel puțin 4,25 g și cel mult 5,25 g clor total. 1000 ml soluție perfuzabilă conțin 103 mmoli Na^+ , 36 mmoli de K^+ și 138 mmoli Cl^- .

PREPARARE

Se dizolvă clorura de sodiu și de potasiu în 900 ml apă pentru preparate injectabile și se completează la 1000 ml; soluția se filtrează, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 121°C timp de 15 minute.

DESCRIERE

Soluție limpede, incoloră, fără miros, gust sărat.

Soluția obținută are pH-ul 5,0-6,5.

INFUNDIBILE KALII CHLORIDI CONCENTRATUM 15%(F.R. IX)

Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu concentrată 15%

Kalii chloridum		150 g
Aqua destillata ad iniectionabilia	q. s. ad.	1000 ml

Se folosește numai după diluare de aproximativ 10 ori.

II.2.2. SOLUȚII PERFUZABILE FOLOSITE PENTRU RESTABILIREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

În condiții fiziologice normale pH-ul sanguin este de 7,35 - 7,45; în reglarea echilibrului acido-bazic intervin mecanisme de reglare fizico-chimice sau metabolice (fiziologice).

Mecanismele fizico-chimice de reglare sunt: sistemele tampon care există în plasmă și în globulele roșii (1) precum și schimbul de anioni între plasmă și globulele roșii (2).

1. sistemele tampon din:

- plasmă sunt reprezentate de carbonatul acid de sodiu: acid carbonic și fosfat disodic: fosfat monosodic;
- globulele roșii sunt reprezentate de hemoglobinatul alcalin : hemoglobina acidă, oxihemoglobinatul alcalin: oxihemoglobina acidă;
- spațiul extracelular are putere mică de tamponare, cel mai reprezentativ fiind sistemul tampon carbonatul acid de sodiu: acid carbonic.

Mecanismele fiziologice de reglare sunt reprezentate de hemoglobină, plămân, rinichi.

Hemoglobina combate apariția acidozelor prin favorizarea eliminării dioxidului de carbon prin plămâni. În cazul unei hipoventilații pulmonare se elimină mai puțin dioxid de carbon decât în mod normal ceea ce determină o creștere a conținutului în acid carbonic, ducând la apariția acidozei respiratorii; aceasta se poate regla prin faptul că rinichiul va determina o resorbție mai mare de carbonat acid de sodiu decât în condiții normale. Dacă apare o hiperventilație pulmonară, se va elimina mai mult dioxid de carbon decât în mod normal și va scădea (față de limitele normale) cantitatea de acid carbonic din sânge determinând

apariția alcalozei respiratorii care se va regla prin reținerea de către rinichi a unei cantități mai mici de carbonat acid de sodiu față de normal.

Acidoza metabolică apare în diabet, arsuri grave, intoxicații cu somnifere, pierderi masive de sucuri intestinale. Se combate prin administrarea de perfuzii cu carbonat acid de sodiu, lactat de sodiu, trometamol (THAM - trihidroxiaminometanol).

Alcaloza metabolică apare în cazul supradozării cu soluții perfuzabile de carbonat acid de sodiu, după administrarea de cantități mari de sânge conservat cu citrat de sodiu, în maladii gastrice sau pierderi de cantități mari de suc gastric prin vomisme. Se administrează soluții perfuzabile cu clorhidrat de arginină sau acetat de amoniu. În cazuri mai ușoare se vor administra soluții perfuzabile cu clorură de sodiu asociată cu cantități mici de clorură de potasiu.

INFUNDIBILE NATRII HYDROGENOCARBONATIS (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de hidrogenocarbonat de sodiu

Natrii hydrogenocarbonas	13 g
Aqua destillata ad iniectionabilia	q. s. ad. 1000 ml

PREPARARE

În 800 ml apă distilată pentru preparate injectabile, proaspăt fiartă și răcită se dizolvă carbonatul acid de sodiu. Soluția obținută se completează cu același vehicul la 1000 ml; se filtrează și se condiționează în recipiente în care se va lăsa liber un spațiu de circa 30% din volumul flaconului. Prin această soluție se va trece apoi un curent de dioxid de carbon, după care flacoanele vor fi închise etanș și

introduse în autoclav cu dopul în jos; se sterilizează în autoclav la 121°C timp de 15 min.

PROPRIETĂȚI

Se obține o soluție limpede, incoloră cu gust sărat, slab leșetic, fără miros. Soluția are pH-ul 6,5 - 8.

OBSERVAȚII

Carbonatul acid de sodiu se descompune, în soluții apoase, la temperaturi ridicate (la care se face sterilizarea) și în urma unei agitări energice, cu obținere de dioxid de carbon. Reacția este reversibilă, după răcirea soluției fenomenul are loc în sens invers: se va dizolva dioxidul de carbon în apă cu formarea carbonatului acid de sodiu.

Deoarece la sterilizare se va descompune carbonatul acid de sodiu cu obținerea dioxidului de carbon care determină creșterea presiunii în interiorul flaconului, la prepararea acestei soluții perfuzabile se vor lua următoarele precauții:

- soluția se condiționează în flacoane de sticlă cu pereți groși și rezistenți;
- se va lăsa un spațiu liber în interiorul flaconului de (30%) pentru a favoriza eliberarea dioxidului de carbon astfel încât să nu crească foarte mult presiunea din interiorul acestuia;
- flaconul se va menține pe perioada sterilizării în autoclav cu dopul în jos pentru ca presiunea care se realizează în interior să nu acționeze asupra dopului ci asupra bazei flaconului (care este mai rezistentă).

Înainte de întrebuințare, apa distilată pentru preparate injectabile se fierbe câteva minute și se lasă să se răcească într-un vas acoperit pentru a favoriza eliminarea gazelor dizolvate în apă care ar putea crea un plus de presiune în interiorul flaconului în timpul sterilizării soluției.

La sterilizare atingerea temperaturii de 121°C se va face în decurs de 30 minute pentru creșterea treptată a presiunii prin descompunerea substanței active (cu formarea dioxidului de carbon).

Pentru că după răcirea soluției dioxidul de carbon se va redizolva în apă, este important ca pe parcursul preparării să nu apară pierderi ale acestuia, motiv pentru care prepararea soluției se va face în vase acoperite. Pentru a compensa eventualele pierderi de dioxid de carbon care apar la prepararea soluției, se barbotează dioxid de carbon înainte de închiderea flaconului.

Flacoanele se deschid numai după răcirea soluției.

Se condiționează în recipiente din sticlă, care să nu cedeze ioni de calciu, ce duc la precipitarea carbonatului de calciu.

În condiții de urgență această soluție se poate prepara din carbonat acid de sodiu pur prin dizolvare în soluție perfuzabilă de glucoză 5% în condiții aseptice; valabilitatea acestei soluții este de numai 24 h.

F.R. X prevede un conținut de 154 mmoli Na^+ și 154 mmoli HCO_3^- în 1000 ml soluție perfuzabilă; F.R. IX prevede un conținut de 154 mEq Na^+ și 154 mEq HCO_3^- și 1000 ml soluție.

$$m = \frac{0,2308}{i} \times M$$

M - masa moleculară a carbonatului acid de sodiu (84,01)

m - cantitatea de carbonat acid de sodiu necesară pentru obținerea unei soluții izotonice

i - coeficientul de disociere al carbonatului acid de sodiu (1,5)

$$m = \frac{0,2308 \times 84,01}{1,5} = 12,93$$

$$m\text{Eq} = \frac{m \times 1000 \times \text{valenta}}{M} = \frac{12,93 \times 1000 \times 1}{84,01} = 154,5$$

ÎNTREBUINȚĂRI

Se folosește pentru combaterea acidozei.

II.2.3. PERFUZII CU SUBSTANȚE

ENERGETICE

În orice organism viu au loc numeroase reacții care constituie metabolismul și fără de care organismul nu ar putea supraviețui. Metabolismul este alcătuit din procesele de asimilație (sau anabolism) și cele de dezasimilație (sau catabolism). Prin metabolism este pusă la dispoziția organismului energia din alimente și este asigurată dezvoltarea și refacerea organismului, evidențiindu-se cele două laturile ale acestuia, cea energetică și cea reconstituantă.

În mod normal organismul reține din alimentație numai necesarul, eliminând surplusul, fenomen cunoscut sub denumirea de homeostazie. Pentru păstrarea homeostaziei este necesar un consum de energie calorică, care este rezultatul transformării glucidelor, lipidelor și proteinelor în organism. Aceste substanțe energetice sunt aduse în organism de către alimentele care sunt degradate cu obținere de monozaharide, acizi grași, aminoacizi, degradări care au loc în timpul digestiei.

Metabolismul reconstituant este cel care consumă o cantitate mare de energie. Necesarul energetic al organismului uman depinde de vârstă, sex, greutate, stare fiziologică, activitate fizică sau intelectuală depusă, etc. acest necesar variază în limite largi de la 2000 la 4000 de calorii. Un adult care are o greutate de 70 kg are un necesar energetic zilnic de 2500 de calorii. Necesarul este crescut în stări patologice, intervenții chirurgicale, arsuri grave, febră, septicemie.

Pentru a asigura acest aport energetic crescut, în anumite stări patologice, este necesar să se administreze pe cale artificială perfuzii care conțin substanțe energetice, care vor furniza de asemenea și elemente de bază necesare proceselor metabolice.

Principalele substanțe nutritive au următoarele valori energetice:

1 g glucide	-	4,1 cal
1 g grăsimi	-	9,3 cal
1 g proteine	-	4,1 cal
1 g etanol	-	7,0 cal

În practică se utilizează cel mai des:

- ✓ Glucide reprezentate de monozaharide (glucoză, fructoză) sau hexoli (sorbitol, manitol, xilitol);
- ✓ Lipide sub forma emulsiilor de tip U/A, în care faza uleioasă este reprezentată de uleiuri vegetale.
- ✓ Alcoolul.

Aceste emulsii perfuzabile U/A reprezintă modul de administrare i.v. a unor uleiuri, grăsimi sau vitamine liposolubile,

Pentru a furniza organismului o cantitate mare de energie soluțiile cu glucide și proteine trebuie administrate în cantitate mare, introducând în organism și o cantitate mare de apă și de aici riscul de flebită, edeme. Acesta este și unul din motivele pentru care se preferă emulsiile tip U/A, la care un volum mic furnizează un număr mare de calorii.

Emulsiile parenterale perfuzabile au:

- o fază lipofilă reprezentată de uleiuri vegetale de susan, soia, semințe de bumbac, germe de porumb, arahide, în proporție de 10- 15 %.
- o fază hidrofilă: apa distilată pentru preparate parenterale;
- un emulgator natural sau sintetic, care trebuie să îndeplinească următoarele condiții: să asigure o bună stabilitate emulsiei; să fie metabolizată în organism, evitându-se acțiunea nocivă asupra rinichilor, în cursul excreției; să nu fie toxici; să fie compatibili cu substanțele asociate; să fie bine tolerați de organism. Emulgatorii naturali cei mai utilizați sunt lecitinele de soia și de

gălbenuș de ou, purificate și parțial hidrogenate. Emulgatorii sintetici mai folosiți sunt polisorbati; monostearatul de poliglicerol; pluronicii.

Pentru o bună stabilitate a fazei uleioase se folosesc antioxidanți de tipul tocoferolului. Perfuziile cu lipide se pot asocia cu: glucoză, sorbitol, glicerol, aminoacizi și uneori cu vitamine liposolubile.

În general, toleranța emulsiilor perfuzabile este bună dar, în unele cazuri, administrarea lor poate duce la fenomene secundare ca: înroșirea pielii, senzația de căldură, amețea, vomă, frisoane, insuficiență respiratorie.

Majoritatea reacțiilor secundare sunt de scurtă durată, cu dispariția lor la întreruperea perfuzării, iar la reluarea administrării, aceste fenomene se manifestă mai puțin intens ca inițial.

INFUNDIBILE GLUCOSI (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de glucoză

Glucosum		50 g
Aqua destillata ad iniectionabilia	q. s. ad.	1000 ml

Soluția perfuzabilă de glucoză este o soluție sterilă și apirogenă de glucoză (50 g/l) în apă pentru preparate injectabile.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valoarea declarată.

PREPARARE

Cele 50 g de glucoză anhidră se dizolvă în 800 ml apă; soluția obținută se completează cu apă la 1000 ml. Se filtrează, se sterilizează la 121°C timp de 15 minute.

PROPRIETĂȚI

Se obține o soluție limpede, incoloră cu gust dulce, fără miros. Soluția are pH-ul 3,5 - 5,5.

OBSERVAȚII

Soluțiile de glucoză suferă la temperaturi ridicate modificări și se colorează în galben. Aceste modificări depind de gradul de puritate al glucozei, de concentrație, de temperatură, de timpul de încălzire și de concentrația ionilor de hidrogen. O soluție 10% dacă se încălzește 60 minute la 100°C rămâne incoloră, în schimb dacă se va încălzi la 120°C se va colora în galben datorită caramelizării parțiale a glucozei. Caramelizarea se va produce și la soluții mai puțin concentrate, în acest caz însă colorația este mai puțin vizibilă.

Pentru a evita acțiunea nefavorabilă a pH-ului asupra soluției perfuzabile de glucoză, aceasta se va condiționa în flacoane de sticlă care nu cedează alcalinitatea.

Soluția perfuzabilă de glucoză este incompatibilă cu soluția de clorhidrat de procaină, cu substanțele alcaline. Poate reacționa în timp cu unii aminoacizi din perfuziile de aminoacizi (Reacția Maillard).

În cazul în care la preparare nu se folosește glucoza anhidră ci glucoza monohidratată se va lua un plus de 10% față de cantitatea de glucoză anhidră prescrisă.

Glucoza se obține din hidroliza amidonului urmată de purificări repetate, deoarece prezintă riscul de a fi impurificată cu microorganisme din metabolismul cărora să rezulte substanțe pirogene; la prepararea soluțiilor perfuzabile se va folosi glucoza „pro injectiones”.

ÎNTEBUIȚĂRI

Se folosește pentru a compensa nevoile energetice ale organismului în insuficiențele hepatice și renale.

Soluția perfuzabilă de glucoză 5% este izotonică. Se prepară și soluții hipertonică 10-20-40% care se administrează i.v. lent.

INFUNDIBILE FRUCTOSI (F.R. X)

Soluția perfuzabilă de fructoză

Soluția perfuzabilă de fructoză este o soluție sterilă și apirogenă de fructoză (54 g/l, 100 g/l și 400 g/l) în apă pentru preparate injectabile din care a fost îndepărtat oxigenul.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V fructoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valoarea declarată.

În concentrație de 5,4% se obține o soluție izotonică, iar soluțiile 10% și 40% sunt hipertonică.

Se obține o soluție limpede, incoloră cu gust dulce, fără miros. Soluția are pH-ul 3,4 - 4,5.

Fructoza se metabolizează în ficat independent de prezența insulinei; se poate administra și la diabetici.

Se folosește ca sursă de energie la diabetici, în cazul insuficienței cardiace și dereglărilor în metabolismul glucozei.

INFUNDIBILE SORBITOLI (F.R. X)

Soluția perfuzabilă de sorbitol

Soluția perfuzabilă de sorbitol este o soluție sterilă și apirogenă de sorbitol (50 g/l, 100 g/l, 400 g/l) în apă pentru preparate injectabile.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) față de valoarea declarată.

Se obține o soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab dulce. Soluția are pH-ul 4,0 - 6,5.

Soluția perfuzabilă de sorbitol în concentrația de 5% este izotonică, soluțiile 10% și 40% sunt hipertonică.

Sorbitolul este mai stabil decât glucoza și fructoza; se metabolizează în ficat independent de prezența insulinei; se administrează și la diabetici.

Se folosește ca sursă de energie; soluțiile hipertonică au și acțiune diuretică.

INFUNDIBILE MANNITOLI (F.R. X)

Soluția perfuzabilă de manitol

Soluția perfuzabilă de manitol este o soluție sterilă și apirogenă de manitol (50 g/l, 100 g/l, 200 g/l) dizolvat prin încălzire, în apă pentru preparate injectabile.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) față de valoarea declarată.

Se folosește soluția perfuzabilă de manitol în concentrații de 5% (izotonică, se mai numește și soluție Fleig), 10%, 20% (hipertonică; soluția cu concentrația 20% poate cristaliza în timp, înainte de administrare trebuie încălzită ușor).

Manitolul nu se metabolizează și se elimină prin filtrare glomerulară fără reabsorbție.

Se folosește ca sursă de energie; soluțiile hipertonică au acțiune diuretică.

II.2.4. PERFUZII FOLOSITE ÎN METABOLISMUL RECONSTITUANT

Prin metabolism organismul își asigură elementele necesare pentru dezvoltarea și reconstituirea lui (metabolism reconstituant) și energia necesară proceselor vitale (metabolism energetic).

Metabolismul reconstituant este un proces continuu prin care celulele și țesuturile organismului se reînnoiesc permanent. Componentele distruse ale organismului se refac prin alimentație.

Dintre cele trei substanțe nutritive de bază ale organismului (proteinele, glucidele și lipidele), proteinele au rolul esențial în metabolismul reconstituant și numai în cazuri speciale se utilizează pentru obținerea de energie, în cazul distrugerii de țesuturi sau în cazuri de malnutriție.

În locul proteinelor ingerate ca alimente, se pot folosi, pe cale parenterală, aminoacizii și hidrolizatele de proteine.

Necesarul de proteine pentru organismul uman este asigurat de câțiva aminoacizi care intră în constituția proteinelor. În funcție de rolul pe care îl au în acoperirea necesarului de proteine, aminoacizii se clasifică în esențiali, semiesențiali și neesențiali.

Proteinele organismului uman sunt constituite din aproximativ 22 aminoacizi diferiți.

Aminoacizii neesențiali sunt în număr mare și pot fi sintetizați de organismul uman, ei servesc ca sursă de azot în procesele metabolice și pot fi substituiți între ei.

Aminoacizii semiesențiali pot fi sintetizați în organism și sunt necesari organismelor în creștere (exemplu: arginina și histidina), ei sunt sintetizați într-o

măsură limitată și trebuie introduși suplimentar, cu prioritate în organismul infantil, datorită necesarului mare pe perioada procesului de creștere.

Aminoacizii esențiali nu pot fi sintetizați de organism și trebuie introduși prin alimentație, ei sunt numiți și aminoacizi exogeni, indispensabili organismului și sunt în număr de opt: leucina, izoleucina, valina, lizina, fenilalanina, metionina, treonina și triptofanul.

Reconstituirea proteinelor din aminoacizii esențiali are loc în anumite condiții:

- existența unei surse de energie suficiente sintetizării proteinelor;
- existența tuturor aminoacizilor esențiali.

Dacă amestecul de aminoacizi primit de organism este incomplet, acesta va căuta să-l completeze uneori prin degradarea proteinelor proprii.

Aminoacizii folosiți în scop terapeutic sub formă de soluții perfuzabile pot fi:

- aminoacizi puri;
- aminoacizi din hidrolizatele de proteine.

II.2.4.1. PERFUZII CU HIDROLIZATE DE PROTEINE

Hidrolizatele de proteine se obțin din proteine, prin scindare: hidroliză acidă, alcalină sau enzimatică. Valoarea unui hidrolizat de proteine depinde de conținutul în aminoacizi ai proteinei și de raportul dintre ei.

Primele două metode de hidroliză nu asigură o scindare totală a proteinelor în aminoacizi; o parte din aminoacizii rezultați pot fi degradați mai departe și nu se obțin hidrolizate de calitate.

Hidroliza acidă este frecvent folosită, dar în hidrolizatele de proteină rezultate trebuie să se asocieze triptofan sintetic, deoarece aminoacidul natural este degradat în timpul procesului și, o dată cu acesta și o parte din lizină. Are avantajul că peptidele conținute sunt în cantitate mai mică decât la hidroliza enzimatică.

Hidroliza alcalină are și ea dezavantajul că produce racemizarea aminoacizilor și distruge arginina, cistina și treonina, ceea ce reduce din valoarea alimentară a perfuziilor cu astfel de hidrolizate.

Proteinele cele mai folosite ca surse de aminoacizi sunt: caseina (lapte), miozina (proteina din mușchi), lactalbumina, zeina (porumb), fibrina.

Gelatina nu este satisfăcătoare.

Gliadina (grâu) și zeina nu conțin lizină.

Hidroliza enzimatică este utilizată pentru obținerea de hidrolizate de proteine din caseină și proteine plasmatică, prin acțiunea succesivă a mai multor enzime.

II.2.4.2. PERFUZII CU AMINOACIZI

Soluțiile perfuzabile folosite în terapia intensivă reconstituantă conțin un amestec de aminoacizi în concentrație de 30-100 g/litru, utilizată frecvent fiind concentrația de 5 g%.

Soluția 3% este indicată pentru copii, iar soluțiile concentrate 10% pentru cazuri grave.

Perfuziile conțin atât aminoacizii esențiali cât și cei semi- sau neesențiali, în raport cu necesarul organismului. Aminoacizii esențiali și cei neesențiali se află în raport de 1: 2. Excesul de aminoacizi neesențiali asigură necesarul de azot specific, permițând astfel utilizarea aminoacizilor esențiali în totalitate, pentru reconstituirea

proteinelor deficitare din organism. Dacă acest raport nu este respectat, perfuzia nu-și atinge scopul.

Aminoacizii folosiți la prepararea perfuziilor sunt racemici, deoarece se obțin prin sinteză (D, L).

Alături de aminoacizi se asociază substanțe energetice furnizoare de calorii, care să asigure sinteza proteinelor ca: alcool, glucoză, sorbitol, xilitol.

Administrarea perfuziilor cu aminoacizi este indicată în toate tulburările cu caracter hipoproteic grav, când alimentarea se poate realiza numai pe cale parenterală, stări grave de carență în albumină, caz de arsuri grave hemoragii masive după operații, traumatisme, ulceratii gastrointestinale.

Indicații speciale: arginina și ornitina cu rol detoxifiant în cazul unor concentrații mari de amoniac în sânge (comă hepatică sau cazuri grave de insuficiență hepatică).

II.2.4.3. PERFUZII PENTRU TERAPIA AFECȚIUNILOR

HEPATICE

Ciroza hepatică este însoțită de o creștere patologică a amoniacului în sânge și creier cât și de alți produși de degradare ai metabolismului albuminelor, care au acțiune toxică și produc coma hepatică.

Tratamentul stării de comă urmărește, în primul rând, micșorarea rapidă a concentrației în amoniac, care se realizează, pe lângă alte măsuri, prin administrarea de soluții perfuzabile cu L-arginină și acid malic.

Arginina, componentă principală a ciclului lui KREBS, prin activarea sintezei de uree în ficat, permite detoxifierea organismului de amoniac.

Soluțiile perfuzabile se prepară fie cu L-arginină bază și acid malic, fie cu clorhidrat de L-arginină, în care caz acidul malic se neutralizează cu NaOH. Se sterilizează la 121°C, 15 minute.

În tratamentul de bază al afecțiunilor hepatice se utilizează amestecuri de soluții izotonice de electroliți, fructoză, cofeină, complex B, vitamina B₁₂, clorură de potasiu, în concentrațiile necesare.

II.2.5. SOLUȚII PERFUZABILE CU ÎNLOCUITORI DE PLASMĂ

Necesitatea înlocuirii sângelui pierdut accidental sau în timpul unor intervenții chirurgicale se poate face cu sânge dar folosirea lui este dificilă din cauza faptului că sunt necesare cantități mari de sânge și conservabilitatea lui este redusă; în plus apare și riscul contaminării virale.

Primele soluții înlocuitoare de plasmă au fost soluțiile izotonice de glucoză și clorură de sodiu care însă nu au dus la obținerea rezultatelor așteptate, în mare parte datorită lipsei presiunii osmotice. S-au folosit astfel soluțiile coloidale care pot înlocui volumul de lichid pierdut, dar nu pot înlocui funcțiile biologice ale sângelui.

Primii coloizi utilizați în acest scop au fost: gelatina, guma arabică în clorură de sodiu, pectina în clorură de sodiu, etc.

Gelatinele deși au caractere antigenice se folosesc datorită proprietăților vâscozifiante. Se obțin din collagen prin purificare și scindare în produse cu mase moleculare mai mici. Se folosesc:

- ✓ gelatinele fluide modificate obținute din oase de vită;
- ✓ gelifundolul obținut prin condensarea gelatinei depolimerizate cu glioxal și oxidare cu perhidrol;
- ✓ plasmagelul care este o gelatină depolimerizată și acilată cu acid succinic;
- ✓ hemacelul – gelatină parțial depolimerizată, reticulată cu uree.

Povidona a fost folosită ca înlocuitor de plasmă dar s-a renunțat la utilizarea acesteia din cauza efectelor secundare, datorită cărora nu se putea continua tratamentul pe o perioadă îndelungată.

Dextranii folosiți ca înlocuitori de plasmă, numiți și plasma-expander, sunt soluții coloidal hidrofile care după administrare i.v. asigură o creștere a volumului plasmatic superioară cantității de lichid perfuzat prin mobilizarea plasmei rămase în capilare.

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească o soluție coloidală pentru a fi folosită ca înlocuitor de plasmă sunt:

- să asigure o presiune osmotică asemănătoare cu a sângelui,
- să nu aibă acțiune farmacologică proprie,
- să se metabolizeze și să se elimine din organism în câteva zile,
- să nu fie toxic,
- să nu se depună în organism,
- să nu aibă caracter antigenic,
- să nu aglutineze globulele roșii,
- să fie sterilizabilă și conservabilă.

Dextranii sunt polimeri ai glucozei formați din lanțuri liniare sau ramificate de α -glucopiranoză, care rezultă prin acțiunea bacteriei *Leuconostoc mezensteroides* asupra mediilor de zaharoză. În prima etapă se obține glucoza și fructoza, în a doua etapă glucoza este polimerizată sub acțiunea enzimei dextransucraza. Dextranii se mai pot obține și prin acțiunea directă a enzimei purificate dextransucraza asupra zaharozei. În funcție de gradul de polimerizare și de masa moleculară se deosebesc mai multe sorturi de dextrani; sorturile dextran 70 sau Macrodex (masa moleculară 70.000) sau dextran 40 (masa moleculară 40.000) sau Rheomacrodex fiind cele mai folosite.

INFUNDIBILE DEXTRANI 40 AUT 70 CUM GLUCOSO (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de dextran 40 sau 70 cu glucoză

I. Soluția perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 40 (100 g/l) și glucoză (50g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V dextran 40 ($(C_6H_{10}O_5)_n$) și cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valorile declarate.

Se obține un lichid slab vâscos, limpede, incolor, cu gust dulce, fără miros.

II. Soluția perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 70 (60 g/l) și glucoză (50g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V dextran 70 ($(C_6H_{10}O_5)_n$) și cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valorile declarate.

Se obține un lichid slab vâscos, limpede, incolor, cu gust dulce, fără miros.

Dextranum 40	100 g	-
Dextranum 70	-	60 g
Glucosum	50 g	50 g
Acidum hydrochloricum 0,1mol/l	q. s.	q. s.
Aqua destillata ad iniectionem q. s. ad.	1000 ml	1000 ml

Se conservă în recipiente închise etanș, ferit de lumină și de îngheț.

INFUNDIBILE DEXTRANI 40 AUT 70 CUM NATRIO CHLORIDI (F.R. X)

Soluție perfuzabilă de dextran 40 sau 70 cu clorură de sodiu

I. Soluția perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 40 (100 g/l) și clorură de sodiu (9g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,5 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V dextran 40 ($(C_6H_{10}O_5)_n$) și cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu față de valorile declarate.

Se obține un lichid slab vâscos, limpede, incolor, cu gust sărat, fără miros.

II. Soluția perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 70 (60 g/l) și clorură de sodiu (9g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,5 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V dextran 70 ($(C_6H_{10}O_5)_n$) și cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu față de valorile declarate.

Se obține un lichid slab vâscos, limpede, incolor, cu gust dulce, fără miros.

Dextranum 40	100 g	-
Dextranum 70	-	60 g
Natrii chloridum	9 g	9 g
Acidum hydrochloricum 0,1mol/l	q. s.	q. s.
Aqua destillata ad iniectionem q. s. ad.	1000 ml	1000 ml

Se conservă în recipiente închise etanș, ferit de lumină și de îngheț.

Dextranii sunt macromolecule hidrofile care se dizolvă în apă încet în timp rezultând soluții coloidale hipotone; pentru izotonizarea acestora se adaugă clorură de sodiu sau glucoză.

Acidul clorhidric se adaugă pentru aducerea pH-ului soluției la cel prevăzut de F.R. X, care asigură stabilitatea și tolerabilitatea preparatului.

PREPARARE

În 800 ml apă distilată pentru preparate injectabile se dizolvă clorura de sodiu sau glucoza și apoi dextranul 40 sau 70. Soluția obținută se completează cu același vehicul la 1000 ml; se filtrează și se condiționează în flacoane sau pungi de material plastic. Acestea se sterilizează în autoclav la 121°C timp de 15 min.

PROPRIETĂȚI

Lichid slab vâscos, limpede, incolor, fără miros, gust sărat (clorura de sodiu) sau dulce (glucoza). Soluția are un pH de 3,5-6,5.

ÎNTEBUIȚĂRI

Soluția perfuzabilă de dextran 70 se folosește ca substituent de plasmă.

Soluția perfuzabilă de dextran 40 se folosește pentru ameliorarea circulației periferice.

II.2.6. PERFUZII MEDICAMENTOASE

Perfuziile medicamentoase se administrează:

- când nu se realizează concentrații terapeutice sânguine prin administrare pe alte căi;
- dacă substanța medicamentoasă are viteză de eliminare mare;
- dacă substanța medicamentoasă este inactivată prin administrare pe cale enterală;
- dacă substanța medicamentoasă nu este tolerată la administrare enterală.

Se folosesc:

- perfuzia cu manitol în tratamentul edemului cerebral și al intoxicațiilor cu somnifere
- perfuzia cu metronidazol în infecții cu *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, specii de *Clostridia*, *Eubacteria*, etc.
- perfuzia cu tinidazol, etc.
- perfuzii cu substanțe tuberculostatice.

II.2.7. PERFUZII PENTRU NUTRIȚIE PARENTERALĂ

Perfuziile pentru nutriție parenterală se utilizează pentru a realiza o alimentație artificială pe cale i.v. la care se recurge atunci când calea de administrare orală este insuficientă, contraindicată sau imposibilă, sau netolerată.

Nutriția parenterală se realizează prin soluții, emulsii sau amestecurile lor, administrate prin perfuzare. Aceste perfuzii sunt indicate pentru pozitivarea bilanțului nutrițional al bolnavului sau echilibrarea acestui bilanț în stări de malnutriție sau denutriție.

Sunt necesare:

- proteine care se introduc în organism sub formă de soluții de aminoacizi (aminoacizi esențiali, semiesențiali și neesențiali) și hidrolizate de proteine;
- glucide: soluții perfuzabile de glucoză 5-50%, sorbitol, xilitol;
- lipide sub formă de emulsii U/A;
- oligoelemente fier, cupru, mangan, zinc, fluor, cobalt iod, seleniu
- vitamine hidrosolubile și liposolubile.

Aceste perfuzii sunt indicate în anorexie, chirurgie, patologia cancerului, reanimare, medicina internă, etc.

Administrarea se face utilizând calea venoasă periferică sau centrală.

Este contraindicată utilizarea acestei căi de administrare atunci când este disponibilă o altă cale de nutriție.

II.2.8. SOLUȚII PENTRU NUTRIȚIE ENTERALĂ

Utilizarea acestor soluții s-a bazat inițial pe axa digestivă: întâi pe calea rectală, și apoi prin dezvoltarea sondelor oro-nazale și a alimentelor naturale fluidificate prin calea gastrică și apoi duodeno-jejunală.

Calea enterală este indicată ori de câte ori apar următoarele două situații:

1. denutriție necorijată prin alimentația orală sau leziuni organice ale părții inferioare a tubului digestiv pentru care este necesar „un repaus”;
2. persistența funcțiilor intestinale normale sau puțin alterate.

Au următoarele indicații:

tulburări neurologice

tulburări metabolice

maladii digestive

stări de denutriție

maladii însoțite de gastrostomie și jejunostomie

Se folosesc soluții concentrate care conțin electroliți, glucide, aminoacizi, amidon modificat, lipide și proteine. Pot fi de asemenea și preparate sub formă de pulberi care se dizolvă „ex-tempore” și formează soluții.

II.2.9. SOLUȚII PENTRU HEMODIALIZĂ ȘI DIALIZĂ PERITONEALĂ

Aceste preparate sunt soluții concentrate de electroliți, sterile și apirogene.

Soluțiile pentru hemodializă denumite și soluții pentru rinichi artificial sunt soluții sterile și apirogene de electroliți cu concentrație asemănătoare compoziției electrolitice a unui lichid extracelular normal. În compoziția acestora poate intra glucoza.

Epurarea extrarenală reprezintă metoda de tratament a anuriei și are ca scop menținerea unei concentrații ionice normale în sânge și lichidele biologice extracelulare și a unui pH normal, prin extragerea, eliminarea artificială a substanțelor toxice din sânge.

Metodele care se utilizează sunt:

1. hemodializa (rinichiul artificial);
2. dializa peritoneală.

1. Hemodializa se utilizează diferite membrane semipermeabile care pot modifica compoziția amestecurilor care le traversează. Primele membrane utilizate au fost confecționate din materiale naturale cum ar fi vezica de porc. Materialul cel mai folosit astăzi este acetatul de celuloză.

Hemodializa este extracorporală, sângele bolnavului este adus prin tuburi confecționate din membrane semipermeabile, extracorporal, care sunt înconjurate de soluțiile de electroliți cu care rămân în contact o durată variabilă când are loc schimbul de substanțe toxice între plasma sanguină și soluțiile respective. Aparatul care se utilizează se numește hemodializor și are rezervoare de 140 litri care se schimbă la 2 ore.

Se utilizează patru categorii de soluții sterile concentrate:

- soluția A pentru intoxicații;
- soluția B pentru anurie;

- soluția C în acidoze;
- soluția D în retenție de sodiu.

2. Soluțiile pentru dializă peritoneală sunt soluții sterile și apirogene de electroliți, care au compoziția asemănătoare cu compoziția electrolitică a unui lichid corporal extracelular normal, conținând o substanță osmotic activă (glucoza). Se aplică în lipsa unui rinichi artificial.

Aceste soluții trebuie să conțină toți electroliții, care se pot asocia cu glucoză sau sorbitol. Pentru combaterea acidozei se adaugă soluției lactat sau acetat de sodiu.

Pentru a preveni apariția infecțiilor se recomandă și asocierea unui antibiotic care să nu traverseze peritoneul: neomicină, streptomycină, etc.

Dializa se efectuează prin introducerea soluției în cavitatea abdominală, cu ajutorul a două catetere, unul pentru intrare și altul pentru evacuarea soluției, fie prin introducerea intermitentă a soluției de dializat, care este apoi eliminată prin același cateter după un anumit timp.

Peritoneul are o suprafață de aproximativ 2 m² care în contact cu lichidul de dializă permite trecerea prin difuziune a apei, electroliților, ureei, substanțelor rezultate din metabolism și a unor substanțe toxice. Se introduce în cavitatea peritoneală 2 litri de soluție la 37°C și se mențin 20-40 minute. Lichidul este îndepărtat și înlocuit cu altul și operația se repetă la 6-12 ore. Se realizează astfel epurarea organismului de uree, substanțe toxice sau exces de apă.

III. OCULOGUTTAE

Picături pentru ochi

Sinonime: collyria, colire.

Picăturile pentru ochi sunt preparate farmaceutice sterile, sub formă de soluții sau suspensii, folosite în tratamentul și diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prezenta și sub formă de pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă înainte de folosire într-un vehicul steril.

PREPARARE

Picăturile pentru ochi se prepară prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Substanțele active se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul corespunzător și se completează la masa prevăzută (m/m). Picăturile pentru ochi-soluții se filtrează printr-un material filtrant adecvat.

Ca vehicul se folosește apa proaspăt fiartă și răcită, apa pentru preparate injectabile sau uleiul de floarea-soarelui neutralizat. Se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. solubilizanți, izotonizanți, agenți pentru ajustarea pH-ului și pentru creșterea vâscozității, conservanți antimicrobieni potriviți).

Soluțiile hipotonice se izotonizează. Când masa substanțelor active prescrise este mai mică de 1% (m/m), soluția se prepară prin dizolvarea substanței active în soluții izotonice sterile. Când masa substanțelor active este mai mare de 1%, masa de substanță necesară izotonizării se calculează conform formulei prevăzute la monografia Iniectionabilă.

Soluțiile coloidale nu se izotonizează.

Picăturile pentru ochi apoase multidoză conțin un conservant antimicrobian potrivit (de ex. borat de fenilmercur, clorură de benzalconiu, diacetat de clorhexidin).

Picăturile pentru ochi unidoză se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia "Sterilizare". Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni.

Picăturile pentru ochi se repartizează în recipiente multidoză sau unidoză din sticlă sau din material plastic, sterile și prevăzute cu sisteme de picurare adecvate.

DESCRIERE, ASPECT

Picăturile pentru ochi-soluții apoase sau uleioase trebuie să fie limpezi, practic lipsite de impurități mecanice.

Picăturile pentru ochi suspensii pot prezenta un sediment ușor redispersabil prin agitare.

pH-UL

pH-ul picăturilor pentru ochi apoase se determină potențimetric.

MĂRIMEA PARTICULELOR

Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, întinsă în strat subțire pe o lână. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 25 μ m, pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 50 μ m.

MASA TOTALĂ PE RECIPIENT

Se stabilește prin cântărire individuală a conținutului din zece recipiente.

Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Pentru picături pentru ochi	$\pm 10\%$
Pentru băi oculare	
50 g	$\pm 3\%$
mai mult de 50 g	$\pm 2\%$

DOZARE

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în F.R. X.

În monografia intitulată „EYE PREPARATIONS - Ophtalmica” din Suplimentul 2001 al Farmacopeei Europene ediția a III-a (1997) se regăsesc preparatele oftalmice. Acestea sunt preparate lichide, semisolide sau solide, sterile, destinate administrării pe globul ocular și/sau pe conjunctivă sau inserării în sacul conjunctival.

Se întâlnesc următoarele categorii de preparate oftalmice:

- 1 picături oftalmice;
- 2 băi (loțiuni) oftalmice;
- 3 pulberi pentru picături și băi oftalmice;
- 4 preparate oftalmice semisolide;
- 5 inserte oftalmice.

Toate acestea se prepară folosind materiale și metode care să asigure sterilitatea preparatului. Pentru preparatele care conțin particule de substanțe active

dispersate se iau măsurile necesare asigurării unor dimensiuni corespunzătoare și controlate.

Pentru controlul calității sunt prevăzute:

UNIFORMITATEA CONȚINUTULUI – preparatele oftalmice unidoză cu un conținut în substanță activă mai mic de 2 mg sau mai mic de 2% din masa totală corespund testului B (preparatul este corespunzător când conținutul pentru cel mult o unitate - din 10 - este în afara limitelor 85-115% din conținutul mediu dar nu în afara limitelor 75-125% cel mult).

UNIFORMITATEA MASEI – pentru preparatele unidoză; acest test nu mai este necesar în cazul în care se cere determinarea uniformității conținutului pentru toate substanțele active.

STERILITATEA atât pentru preparatul oftalmic cât și pentru aplicatorul condiționat separat.

MASA SAU VOLUMUL ELIBERAT – pentru preparatele lichide sau semisolide conservate în recipiente unidoză.

Se conservă în recipiente sterile, închise etanș.

Eticheta prevede numele conservantului antimicrobian utilizat.

Conform Suplimentului 2001 al Farmacopeei Europene ediția a III-a (1997):

PICĂTURILE OFTALMICE sunt forme farmaceutice sterile, sub formă de soluții sau suspensii apoase sau uleioase, care conțin una sau mai multe substanțe active, destinate administrării prin instilare la nivelul ochiului.

Se pot folosi excipienți pentru ajustarea tonicității sau vâscozității preparatului, pentru ajustarea sau stabilizarea pH-ului, pentru creșterea solubilității substanțelor active sau pentru creșterea stabilității acestora.

Preparatele apoase care sunt condiționate în recipiente multidoză conțin conservant antimicrobian (compatibil cu substanțele asociate), exceptie făcând cazurile în care substanța activă are proprietăți antimicrobiene. În cazul în care preparatul nu conține conservant antimicrobian se condiționează în recipiente

unidoză. Preparatele utilizate în procedurile chirurgicale nu trebuie să conțină conservant.

Recipientele multidoză nu trebuie să conțină mai mult de 10 ml preparat, excepție fac anumite cazuri care sunt justificate.

Se prevede determinarea mărimii particulelor de substanță activă dispersată sub formă de suspensie. Se analizează la microscop o cantitate de preparat ce conține 10 μg substanță activă: se admite că cel mult 20 de particule pot avea o dimensiune maximă mai mare de 25 μm și cel mult 2 particule au o dimensiune maximă mai mare de 50 μm ; nu se admite pentru nici o particulă ca dimensiunea să depășească valoarea de 90 μm .

- Eticheta recipientului trebuie să conțină următoarele informații:
- locul de administrare, numele conservantului antimicrobian utilizat;
- în cazul recipientelor multidoză perioada, după deschiderea recipientului, în care preparatul poate fi utilizat; aceasta nu depășește de regulă 4 săptămâni.

BĂILE OCULARE – sunt soluții apoase destinate spălării și curățirii ochiului.

În cazul utilizării acestora în timpul intervențiilor chirurgicale la acest nivel, preparatele nu pot conține conservant antimicrobian și sunt condiționate în recipiente unidoză. Recipientele multidoză nu pot conține mai mult de 200 ml soluție.

Este specificat pe eticheta recipientului faptul că, în cazul preparatelor unidoză conținutul este utilizat o singură dată. În cazul recipientelor multidoză se indică perioada de timp în care preparatul poate fi utilizat, după deschiderea recipientului; aceasta nu depășește de regulă 4 săptămâni.

PULBERILE PENTRU PICĂTURI OFTALMICE ȘI BĂI OCULARE – sunt forme farmaceutice solide, sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul adecvat în momentul utilizării. Pot conține excipienți care ușurează dizolvarea sau dispersarea, reglează pH-ul și tonicitatea preparatului. După dizolvare sau suspendare, trebuie să corespundă condițiilor de calitate pentru picături sau băi oftalmice.

PREPARATELE OFTALMICE SEMISOLIDE – sunt sub formă de pomezi, creme sau geluri sterile destinate aplicării pe conjunctivă. Sunt preparate omogene care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate sau dispersate într-o bază de unguent corespunzătoare. Corespund cerințelor prevăzute pentru „Preparatele semisolide cu aplicare cutanată”.

Recipientele de condiționare sunt sterile, închise etanș și nu trebuie să conțină o cantitate de preparat mai mare de 5 g.

Pentru determinarea mărimii particulelor se prevăd aceleași condiții ca și în cazul picăturilor oftalmice sub formă de suspensie.

INSERTELE OFTALMICE sunt preparate sterile, solide sau semisolide de formă și mărime corespunzătoare, destinate inserării în sacul conjunctival pentru obținerea unui efect ocular. Sunt constituite în general dintr-un rezervor de substanță activă încorporată într-o matrită sau înconjurată de o membrană ce controlează rata de cedare. Substanța activă este mai mult sau mai puțin solubilă în fluidele fiziologice și eliberarea sa se realizează o anumită perioadă de timp. Sunt condiționate individual în recipiente sterile. Pe parcursul procesului tehnologic trebuie luate măsurile necesare pentru asigurarea unei dizolvări ulterioare corespunzătoare. Insertele oftalmice trebuie să corespundă testului A pentru uniformitatea conținutului. Pe etichetă se inscripționează cantitatea totală de substanță activă pe insert și unde este posibil doza eliberată pe unitatea de timp.

Absorbția substanțelor active la nivelul ochiului se face la nivelul mucoasei conjunctivale sau la nivelul corneei.

Mucoasa conjunctivală este o membrană subțire, bogat vascularizată care acoperă partea interioară a globului ocular și partea interioară a pleoapelor; la joncțiunea celor două se află fundul de sac conjunctival.

Corneea este un țesut transparent, nevascularizat, cu o înervație foarte bogată; este alcătuit la exterior dintr-un epiteliu lipofil, urmează parenchimul sau stroma (care este un țesut hidrofil) iar spre interior este un endoteliu lipofil.

Afecțiunile mucoasei conjunctive se numesc conjunctivite, iar cele ale corneei se numesc keratite.

Colirele trebuie să fie lichide limpezi, lipsite de particule solide în suspensie (care irită ochiul și favorizează o lăcrimare abundentă, determinând eliminarea colirului). Pentru a înlătura aceste neajunsuri soluțiile oftalmice se filtrează prin hârtie de filtru, filtre de sticlă sau de porțelan poros.

Înainte de folosire hârtia de filtru:

- se spală de mai multe ori cu apă distilată pentru îndepărtarea impurităților care pot fi cedate de aceasta;
- se sterilizează la etuvă și se păstrează în flacoane sterile bine închise;
- nu se umectează înainte de filtrarea soluției pentru a nu dilua soluția oftalmică;
- se folosesc filtre de dimensiuni mici pentru a nu reține prin adsorbție o cantitate prea mare din soluția oftalmică (după filtrare nu se mai completează la masă)

Conform F.R. X colirele sunt preparate izotonice; acestea trebuie să aibă aceeași presiune osmotică cu cea a lichidului lacrimal, care este egală cu cea a sângelui și cu cea a unei soluții de clorură de sodiu 0,9%. Ochiul suportă mai bine soluțiile hipertone decât pe cele hipotonice, care trebuie izotonizate. Nu se vor izotoniza soluțiile coloidale.

Când conținutul în substanță activă a unui colir este mai mic de 1g%, izotonizarea acestuia se face prin dizolvarea acesteia într-un vehicul izotonic steril; de ex. soluția de clorură de sodiu 0,9% sau dizolvantul pentru picături de ochi prevăzut de F.R. IX (solvens pro oculoguttae) care are următoarea formulă:

Clorură de sodiu	0,8 g
Fenosept sol.	1,0 g
Apă distilată	ad. 100,0 g

Când conținutul în substanță activă a unui colir este mai mic de 1g%, izotonizarea se face calculând masa de substanță necesară izotonizării conform formulei prevăzute în monografia Iniectabilia.

Pentru izotonizare se folosește de regulă clorura de sodiu; când aceasta este incompatibilă cu substanțele active din colir se va folosi azotatul de sodiu, azotatul de potasiu sau glucoza.

Substanțele active care se folosesc în colire aparțin diverselor clase farmacodinamice: antiinfecțioase, antiinflamatoare, cicatrizante, anestezice locale, midriatice, miotice, antiglaucomatoase, tratamentul cataractei, sedative, de diagnostic, adjuvante în chirurgia oculară etc.

Colirele trebuie să fie izohidrice să aibă un pH cât mai apropiat de cel al lichidului lacrimal 7,4-7,7 în cazul în care stabilitatea substanței active permite acest lucru. De regulă ochiul suportă mai bine un pH alcalin al soluției oftalmice decât un pH acid. Prin sistemele tampon conținute de lichidul lacrimal, ochiul posedă o bună capacitate de tamponare a soluțiilor oftalmice administrate sub formă de picături. Pentru ajustarea pH-ului colirelor se folosesc: acid boric, carbonat acid de sodiu, acetat de sodiu, sisteme tampon acid boric/borax, fosfat monosodic/fosfat disodic.

Se mai pot utiliza soluții tampon de fosfați cu pH = 6,5:

Natrii dyhydrogenophosphas	0,560 g
Natrii monohydrogenophosphas	0,284 g
Natrii chloridum	0,500 g
Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%	1,000 g
Aqua distillata q.s.ad.	100,000 g

La preparare se utilizează fosfați anhidri.

Colirele trebuie să fie sterile, să nu conțină microorganisme în formă vegetativă și sporulată. În condiții normale ochiul are o bună capacitate de apărare împotriva infecțiilor când corneea este intactă și prin acțiune bacteriei lizozima din lichidul lacrimal. Când corneea este traumatizată în urma unui accident sau a unei intervenții chirurgicale scade capacitatea de autoapărare a acesteia; în aceste condiții este foarte important ca să se administreze un colir steril pentru ca acesta să nu fie o sursă de infestare a ochiului lezat.

Colirele unidoză se sterilizează prin una din metodele prevăzute de FR X aleasă în funcție de stabilitatea termică a substanțelor active conținute (colirele care conțin substanțe active termostabile se sterilizează la autoclav).

În cazul colirelor multidoză sterilitatea se asigură și prin adăugarea unui conservant antimicrobian corespunzător, care trebuie să asigure sterilitatea preparatului și pe parcursul administrării. De exemplu borat de fenilmercur 0,002%, nipaesterii, mertiolat de sodiu, clorură de benzalconiu, etc.

Colirele au o anumită vâscozitate în cazul în care se urmărește ca substanța activă să fie în contact cu ochiul un timp mai îndelungat; se mai pot utiliza astfel de colire în cazul picăturilor de ochi acide cu scopul de a deveni mai bine tolerate de ochi. Pentru astfel de colire se folosesc vehicule coloidale care se obțin prin dizolvarea în apă a unor macromolecule hidrofile: metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic.

Pentru realizarea colirelor vâscoase se utilizează agenți ca: alcoolul polivinilic 1,4%, metilceluloza 0,5%, dextran 5% sau alte macromolecule. Ph.Hung. prevede următorul vehicul:

Methylcellulosum VI	0,80 g
Natrii chloridum	0,70 g
Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%	2,00 g
Aqua distillata q.s.ad.	100,00 g

Pentru obținerea de preparate oftalmice cu vâscozitate crescută, se poate folosi ca vehicul soluția următoare care se mai numește și "Septogel":

Carboximetilceluloză	0,50 g
Soluție fenosept 0,2%	2,50 g
Soluție clorură de sodiu 0,9 % ad.	100,00 g

Aceste vehicule coloidale trebuie să aibă:

- indicele de refracție apropiat de cel al lichidului lacrimal (1,334-1,337),
- să fie inerte din punct de vedere fiziologic,
- să asigure stabilitatea substanțelor active,

- să aibă o anumită densitate și o anumită vâscozitate (max. 25 cP) pentru a nu favoriza lipirea ploapelor.

F.R. X prevede monografii individuale pentru următoarele colire:

- Sulfat de atropină 1% (VENENA);
- Nitrat de pilocarpină 2% (VENENA);
- Rezorcinol 1% (SEPARANDA).

OCULOGUTTE ARGENTI NITRATIS 1% (F.R. IX)

Picături pentru ochi cu nitrat de argint

Argenti nitras	1 g
Natrii nitras	1 g
Aqua destillata q. s. ad.	100 g

OBSERVAȚII

Azotatul de argint este o substanță puternic activă care se păstrează la SEPARANDA. Are solubilitatea în apă de 1:6. Este fotosensibilă; în prezența luminii, a ionilor metalici, substanțelor organice și a unui pH > 6,5 se reduce la argint metalic. În urma dizolvării în apă imprimă soluției un pH acid (aproximativ 5) care este iritant pentru ochi.

Azotatul de sodiu are dublu rol în acest preparat: de izotonizant și de aducere a pH-ului soluției în jurul valorii de 6 pentru creșterea tolerabilității preparatului.

Azotatul de argint în concentrație 1% este o soluție hipotonică; această concentrație nu poate fi crescută deoarece concentrații mai mari de 1% sunt caustice. Fiind o substanță termolabilă prepararea se va face pe cale aseptică.

Pentru izotonizare nu se folosește clorura de sodiu deoarece în sistem s-ar forma clorura de argint un precipitat iritant pentru ochi.

În acest colir nu se adaugă nici un conservant pentru că ionul de argint are acțiune antiseptică.

Pentru a evita descompunerea azotatului de argint se vor lua următoarele măsuri:

- condiționarea se va face în flacoane colorate;
- cântărirea se face cu lingurițe de material plastic;
- soluția se filtrează prin filtre de sticlă (hârtia de filtru poate descompune azotatul de argint din cauza substanțelor organice pe care le conține.

PREPARARE

În 80 g apă distilată proaspăt fiartă și răcită se dizolvă azotatul de sodiu și azotatul de argint. Soluția obținută se completează cu apă la 100 g și se filtrează prin filtru de sticlă; se condiționează în flacoane sterile, colorate prevăzute cu picurător. Se prepară pe cale aseptică.

PROPRIETĂȚI

Soluție limpede, incoloră, pH = 5,5-6,5.

ÎNTEBUINȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea antiseptică. Se administrează în oftalmia nou-născuților (congestia conjunctivei și a corneei) câte o picătură în fiecare ochi. Se mai numește și colir pentru nou-născuți (Collirum pro neo natis). Acțiunea antiseptică se datorează ionului Ag^+ care precipită proteinele plasmatiche ale microorganismelor.

Rp. Argenti colloidal 0,2 g
Aquae destillatae q. s. ad. 20,0 g
M. f. collyrium
D. s. extern

Alături de azotatul de sodiu în terapie se mai folosesc și compuși coloidal ai argintului cum ar fi:

- colargolul - sau argintul coloidal care conține 70% argint;
- argirolul - sau argintul vitelinic care conține 20% argint;
- protargolul - sau argintul proteinic care conține 8% argint.

Acești compuși coloidal nu se pot înlocui între ei din cauza conținutului diferit în ioni de argint.

PREPARARE

Într-o capsulă de porțelan sterilă se aduc 15 ml apă distilată proaspăt fiartă și răcită. Pe suprafața apei se presară colargolul și capsula se acoperă și se lasă în repaus 15-20 min. Dacă este nevoie la sfârșit soluția se omogenizează prin ușoară agitare cu o baghetă. Se aduce apoi cantitativ într-un flacon steril anterior tarat și se completează cu același vehicul la 20 g.

Se prepară pe cale aseptică.

OBSERVAȚII

Colargolul este un compus coloidal care se dizolvă încet în apă. Pentru creșterea vitezei de dizolvare este contraindicată agitarea soluției, deoarece la agitare spumifică și spuma obținută antrenează particulele de substanță favorizând aglomerarea lor ceea ce va îngreuna dizolvarea.

După preparare soluția nu se filtrează pentru a nu favoriza reținerea pe filtru prin adsorbție și capilaritate a compusului coloidal.

Soluția nu se izotonizează deoarece electroliții care se folosesc pentru aceasta favorizează precipitarea coloidului; în cazuri extreme se folosește pentru izotonizare azotatul de sodiu.

Se va prepara pe cale aseptică deoarece temperatura distruge structura coloidală.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici necesare consumului. Se condiționează în flacoane sterile, colorate prevăzute cu dop picător.

ÎNTEBUINȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea antiseptică în tratamentul unor blefarite sau conjunctivite, pentru tratarea oftalmiei gonococice la nou-născuți, folosindu-se concentrații de 1-5% colargol. Preparatul are acțiune antiseptică mai slabă decât colirul cu azotat de argint. Acțiunea antiseptică se datorează ionului Ag^+ care precipită proteinele plasmatiche ale microorganismelor.

(2)
X ✓

OCULOGUTTAE RESORCINOLI 1% (F.R. X)

Picături pentru ochi cu rezorcinol 1%

Resorcinolum	1,0 g
Acidum boricum	1,3 g
Solutio phenylhydrargiry boratis 0,2%	0,5 g
Aqua destillata q. s. ad.	100,0 g

PREPARARE

În 80 g apă distilată se dizolvă prin încălzire la fierbere acidul boric. După răcirea soluției se va dizolva rezorcinolul și se va adăuga soluția de boratfenilmercuric 0,2%. Soluția obținută se va completa cu apă distilată la 100 g și se filtrează.

PROPRIETĂȚI

Se obține o soluție limpede incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât a unui etalon de culoare prevăzut de F.R. X. pH-ul soluției este de 5-6.

OBSERVAȚII

Rezorcinolul este o substanță puternic activă care se păstrează la SEPARANDA. Are solubilitatea în apă de 1:1; se oxidează în prezența luminii, oxigenului, temperaturii ridicate, urmelor de metale grele, pH-ului neutru sau slab alcalin când se obțin compuși inactivi (chinona) care vor duce la colorarea soluției (de la roșu până la brun).

Pentru a limita acțiunea oxigenului se vor adăuga antioxidanți: acid ascorbic sau tiouree; nu se va adăuga piro-sulfat de sodiu deoarece imprimă soluției un pH alcalin.

Acțiunea nefavorabilă a temperaturii se evită prin dizolvarea rezorcinolului în soluția de acid boric numai după răcirea acesteia.

Pentru a evita descompunerea rezorcinolului datorită acțiunii ionilor metalici cedați de sticlă soluția se va condiționa în flacoane de sticlă tratate la interior cu EDTA.

Acidul boric asigură un pH ușor acid 5-6, pH necesar pentru o bună stabilitate a rezorcinolului. Dacă în farmacie avem deja preparată o soluție stoc de acid boric 3%, vom lua din această soluție o cantitate corespunzătoare cantității de acid boric din formulă. Solubilitatea acidului boric în apă este de 1:25 în apă rece și de 1:4 în apă la cald.

CONSERVARE

Se conservă în flacoane colorate, la SEPARANDA.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea antiseptică în tratamentul unor blefarite și conjunctivite.

OCULOGUTTAE ZINCI SULFATIS 0,25% (F.R. IX)

Picături pentru ochi cu sulfat de zinc 0,25%

Zinci sulfas ($\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$)	0,25 g
Natrii acetat	0,50 g
Natrii chloridum	0,70 g
Solutio phenylhydrargiry boratis 0,2%	1,00 g
Aqua destillata q. s. ad.	100,00 g

Sulfatul de zinc cristalizat cu șapte molecule de apă este o substanță eflorescentă care dacă se păstrează în condiții necorespunzătoare poate pierde o

parte din apa de cristalizare. În acest caz pot apărea supradozări ale sulfatului de zinc în preparate. F.R. X prevede înlocuirea $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ cu $\text{ZnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ din care se va lua o cantitate corespunzătoare calculului stoechiometric. Sulfatul de zinc cristalizat cu o moleculă de apă se obține din sulfatul de zinc cristalizat cu șapte molecule de apă prin încălzire la etuvă la 170°C timp de 4 ore. Dacă s-ar fi încălzi la 200°C am obține sulfatul de zinc anhidru, care nu poate fi folosit din cauza solubilității foarte mici în apă. Din sulfatul de zinc obținut (cristalizat cu o moleculă de apă) se cântărește cantitatea corespunzătoare celor 0,25 g $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, respectiv 0,16 g.

PREPARARE

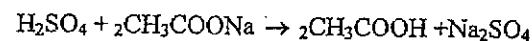
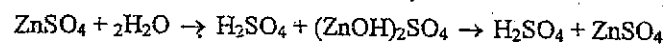
În 80 g apă distilată proaspăt fiartă și răcită se dizolvă sulfatul de zinc cristalizat cu o moleculă de apă, clorura de sodiu, acetatul de sodiu. La sfârșit se va adăuga soluția de boratfenilmercuric 0,2%. Soluția obținută se completează cu apă la 100 g și se filtrează după 60 minute timp necesar pentru desăvârșirea reacției.

PROPRIETĂȚI

Se obține o soluție limpede incoloră, fără miros, cu gust sărat-metalic și slab astringent. pH-ul soluției are o valoare de 6,3-6,5. Dacă valoarea pH-ului este mai mare de 6,8 în sistem apare un precipitat de hidroxid de zinc care este iritant pentru ochi.

OBSERVAȚII

Sulfatul de zinc are o solubilitate în apă de 1: 0,75; în soluție apoasă acesta hidrolizează ducând la obținerea unui pH acid în jurul valorii de 4,5-5,5 care este iritant pentru ochi.



Pentru ajustarea pH-ului și pentru creșterea stabilității sulfatului de zinc se folosește acetat de sodiu (care are rolul de a aduce pH-ul soluției la o valoare de aproximativ 6). Nu se va folosi ca sistem tampon $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, datorită posibilității de a se obține în sistem fosfat de zinc care este iritant pentru ochi.

Clorura de sodiu, care are rol izotonizant, nu s-ar putea folosi în lipsa acetatului de sodiu din cauza formării clorurii de zinc cu acțiune caustică. Datorită prezenței acetatului de sodiu în sistem se va obține direct acetatul de zinc.

Boratul de fenilmercur are rol conservant.

Se poate prepara și un colir vâcos dacă se folosește ca vehicul o soluție coloidală de metilceluloză 0,25-0,50%.

CONSERVARE

Recipiente prevăzute cu dop picător. F.R. IX precizează că dacă se prescrie Collyrium astringens luteum (Colir galben astringent) se va elibera acest colir.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea antiseptică și ușor astringentă în tratamentul unor blefarite și conjunctivite.

OCULOGUTTAE CHLORAMPHENICOLI 0,5%(F.R. IX)

Picături pentru ochi cu cloramfenicol 0,5%

Chloramphenicolum	0,50 g
Acidum boricum	1,60 g
Natrii tetraboras	0,50 g
Solutio phenylhydrargiry boratis 0,2%	1,00 g
Aqua destillata q. s. ad.	100,00 g

PREPARARE

În 80 g apă distilată încălzită la fierbere se dizolvă acidul boric, boraxul; se adaugă apoi cloramfenicolul. La sfârșit se va adăuga soluția de borat de fenilmercur 0,2%. Soluția obținută se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

PROPRIETĂȚI

Se obține o soluție limpede incoloră, cu gust foarte amar. pH-ul soluției este de 6,8-7,2.

OBSERVAȚII

Cloramfenicolul are solubilitatea în apă 1:400 (se obține o concentrație 0,25%). Pentru a avea o acțiune bactericidă este nevoie de o concentrație mai mare (0,5%); în acest caz coeficientul de solubilitate în apă poate fi mărit cu ajutorul sistemului tampon acid boric/borax de la 1 : 400 la rece la 1:200 la cald. În soluție apoasă la pH acid sau alcalin cloramfenicolul se poate descompune hidrolitic și apoi se oxidează (acid dicloracetic și acid glioxalic; p-nitrofenil-2-amino-1,3-diol, p-nitrobenzenaldehida, diazobenzoat de sodiu – de culoare roșie, amoniac). Soluția are conservabilitate limitată (12 zile).

Sistemul tampon acid boric/borax crește și stabilitatea cloramfenicolului în apă aducând pH-ul soluției în jurul valorii de neutralitate.

Cloramfenicolul nu poate fi înlocuit cu cloramfenicolsuccinat de sodiu deoarece acest compus trebuie descompus hidrolitic pentru a-și manifesta acțiunea bactericidă. Descompunerea pe care o poate realiza enzima lizozima din lichidul lacrimal nu se poate realiza din cauza timpului de contact destul de mic al colinului cu ochiul, și deci acțiunea antiseptică nu se manifestă. Pentru creșterea timpului de contact nu se pot folosi soluții coloidale deoarece acest compus este incompatibil cu macromoleculele hidrofile.

CONSERVARE

Recipiente colorate, prevăzute cu dop picător.

ÎNTEBRUINȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea antiseptică și ușor astringentă în tratamentul unor blefarite și conjunctivite.

OCULOGUTTAE ATROPINI SULFATIS 1%(F.R. X)

Picături pentru ochi cu sulfat de atropină

Atropini sulfas		1,00 g
Acidum boricum		1,50 g
Natrii tetraboratis		0,15 g
Solutio phenylhydrargyri boratis	0,2%	1,00 g
Aqua destillata	q. s. ad.	100,00 g

PREPARARE

În 90 g apă distilată se dizolvă prin încălzire la fierbere acidul boric și boraxul. Soluția obținută se răcește și în această soluție se dizolvă sulfatul de atropină; se adaugă apoi soluția de borat fenilmercuric. Se completează cu apă la

100 g; se filtrează și se condiționează în flacoane prevăzute cu dop picător; pe etichetă se menționează „ATENȚIE OTRAVĂ!” sau se pune eticheta „cap de mort”.

PROPRIETĂȚI

Soluție limpede, incoloră, cu un pH = 6,5-7,5.

OBSERVAȚII

Sulfatul de atropină este o substanță toxică, care se păstrează la VENENA. Este ușor solubilă în apă (1 : 1) și imprimă soluției apoase un pH acid în jurul valorii de 4, care este iritant pentru ochi. Temperatura crescută și pH-ul alcalin favorizează descompunerea hidrolitică a atropinei cu obținerea tropanolului și acidului tropic care sunt compuși inactivi din punct de vedere terapeutic.

$$g = \frac{0,2308 \times G}{1} = \frac{0,2308 \times 694,8}{2} = 80,18g \% \text{ pentru a obține un colir izotonic}$$

Pentru izotonizare se folosește sistemul acid boric/borax.

Sistemul tampon acid boric/borax are rolul de a aduce valoarea pH-ului soluției în jurul valorii de 7, care este un pH mai bine tolerat de ochi; de asemenea acest sistem tampon are și rol de izotonizant.

La pH = 6,8 stabilitatea soluției de sulfat de atropină este de 2 ani.

La valoarea de pH creată de acest sistem tampon are loc transformarea sulfatului de atropină în atropină bază fără ca în soluție să apară un precipitat de atropină bază pentru că aceasta este în limita coeficientului de solubilitate în apă (1 : 40). Acțiunea colirului este mai bună deoarece atropina bază este o substanță liofilă care penetrează mai bine la nivelul epiteliului cornean lipofil comparativ cu sulfatul de atropină.

Se poate crește timpul de contact al colirului cu mucoasa oculară dacă la preparare se folosește un vehicul coloidal cum ar fi metilceluloza 0,5%, alcoolul polivinilic 1,5%.

Soluția de borat de fenilmercur are rol de conservant antimicrobian.

CONSERVARE

Se conservă la VENENA. Pe eticheta recipientului să se menționeze "Otravă".

ÎNTEBUIŢĂRI

Se foloseşte pentru acţiune midriatică, în scop de diagnostic pentru examinarea fundului de ochi, sau în scop terapeutic pentru tratarea unor cheratite, irite (inflamarea mucoasei iridoiene), iridociclite (inflamarea irisului şi corpului ciliar).

(5)

OCULOGUTTAE PILOCARPINI NITRATIS 2% (F.R. X)

Picături pentru ochi cu nitrat de pilocarpină 2%

Pilocarpini nitras	2,00 g
Acidum boricum	1,50 g
Natrii tetraboratis	0,15 g
Solfatio phenylhydrargyri boratis 0,2%	1,00 g
Aqua destillata q. s. ad.	100,00 g

PREPARARE

În 90 g apă distilată se dizolvă prin încălzire la fierbere acidul boric şi boraxul. Soluţia obţinută se răceşte şi în aceasta se dizolvă nitratul de pilocarpină; se adaugă soluţia de borat fenilmercur. Se completează cu apă la 100 g, se filtrează şi se condiţionează în flacoane colorate prevăzute cu dop picător; pe etichetă se menţionează „ATENŢIE OTRAVĂ!” sau se pune eticheta „cap de mort”.

PROPRIETĂŢI

Soluţie limpede, incoloră, cu un pH = 5,5-6,5.

OBSERVAŢII

Nitratul de pilocarpină este o substanţă toxică, care se păstrează la VENENA, în recipiente colorate. Este uşor solubil în apă (1 : 8) şi imprimă soluţiei apoase un pH acid în jurul valorii de 4, care este iritant pentru ochi.

Sistemul tampon acid boric/borax are rolul de a aduce pH-ul soluţiei în jurul valorii de 6, pH mai bine tolerat de ochi; de asemenea acest sistem tampon are şi rol de izotonizant.

La valoarea de pH creată de acest sistem tampon are loc transformarea nitratului de pilocarpină în pilocarpină bază fără ca în soluţie să apară un precipitat de pilocarpină bază pentru că aceasta este în limita coeficientului de solubilitate în apă (1:40). Acţiunea colirului este mai bună deoarece aceasta este o substanţă liofilă care penetrează mai bine la nivelul epitelului cornean lipofil comparativ cu sarea iniţială.

Temperatura crescută şi pH-ul alcalin favorizează descompunerea hidrolitică a nitratului de pilocarpină cu obţinerea unor compuşi inactivi din punct de vedere terapeutic.

La pH mai mare de 6,8 are loc hidroliza pilocarpinei, când se obţin produşi farmacodinamic inactivi (acid pilopic şi homopilopic).

Se poate creşte timpul de contact al colirului cu mucoasa oculară dacă la preparare se foloseşte un vehicul coloidal cum ar fi metilceluloza 0,5%, alcoolul polivinilic 1,5%.

Soluţia de fenosept are rol de conservant antimicrobian.

Prepararea se face pe cale aseptică.

Nu se poate folosi la preparare clorhidrat de pilocarpină care este mai solubil în apă decât nitratul pentru că este o substanţă higroscopică iritantă pentru ochi.

CONSERVARE

Se conservă la VENENA în recipiente colorate.

ÎNTREBUINȚĂRI

Se folosește pentru acțiune miotică în tratamentul glaucomului; scade tensiunea intraoculară. Acțiune apare la circa 15 minute de la administrare și durează 6-8 ore.

Rp. Riboflavini 0,02 g
Zinci sulfatis 0,10 g
Aquae q. s. ad. 50,00 g
M. f. collyrium
D. S. ext. după aviz

Riboflavina este o substanță greu solubilă în apă care se solubilizează prin intermediul sistemului tampon acid salicilic/salicilat de sodiu și fosfat de sodiu. Soluția injectabilă de riboflavină în concentrație de 0,5% nu se asociază în colir cu sulfatul de zinc deoarece rezultă fosfatul de zinc care este un precipitat iritant pentru ochi.

În cazul în care se folosește soluția injectabilă de riboflavină din fiolele de 2 ml vor fi necesari 4 ml soluție injectabilă pentru cele 0,02 g riboflavină.

Sulfatul de zinc creează un pH acid iritant pentru ochi; acesta se solubilizează în prezența acetatului de sodiu care aduce pH-ul în jurul valorii de 6, îmbunătățind tolerabilitatea preparatului.

Pentru a evita incompatibilitatea ce poate să apară între cele două substanțe prepararea acestui colir se poate face în două flacoane separate:

- în primul se eliberează 4 ml soluție injectabilă de riboflavină care se izotonizează prin diluare cu ser fiziologic;
- în cel de-al doilea flacon se eliberează colirul care conține sulfatul de zinc dizolvat în ser fiziologic.

Rp. Sol. injectabilă riboflavină 0,5% 4 ml
Sol. de fenosept 0,2% 0,5 g
Soluție clorură de sodiu 0,9% ad. 50,0 g
M. f. collyrium
D. S. ext. după aviz

Rp. Zinci sulfatis 0,10 g
Acetat de sodiu 0,20 g
Sol. de fenosept 0,2% 0,50 g
Soluție clorură de sodiu 0,9% ad. 50,0 g
M. f. collyrium
D. S. ext. după aviz

Din cele două soluții se va pune câte o picătură în ochi din soluția I și după 15 minute o picătură din soluția II.

PREPARARE

- I. Peste soluția injectabilă de riboflavină se adaugă soluția de fenosept și se completează cu ser fiziologic la 50 g.
- II. Se dizolvă sulfatul de zinc în jumătate din cantitatea de ser fiziologic; în cealaltă jumătate se dizolvă acetatul de sodiu; cele două soluții se amestecă și completează la masă.

CONSERVARE

- I. Flacoane colorate prevăzute cu dop picurător.

II. Flacoane prevăzute cu dop picurător.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea trofică, revitalizantă imprimată de riboflavină, la care se adaugă acțiunea antiseptică a sulfatului de zinc. Se folosește pentru tratamentul unor cheratite.

Rp. Thiamini hydrochloridi	0,05 g
Procaini hydrochloridi	0,10 g
Natrii tetraboratis	0,40 g
Aquae q. s. ad.	20,00 g
M. f. collyrium	
D. S. ext. după aviz	

Tiamina sau vitamina B₁ este o substanță ușor solubilă în apă.

Tiamina clorhidrică și procaina clorhidrică se descompun hidrolitic în soluție apoasă alcalină; pentru a evita această descompunere se va înlocui boraxul din formulă cu cantitatea corespunzătoare de acid boric și se va adnota rețeta cu această modificare (la un mol de borax corespund 4 moli de acid boric).

4 x 61,83 g acid boric	381,4 g borax
X g acid boric	0,40 g borax
X = 0,26 g acid boric	

Pentru creșterea conservabilității se adaugă în formulă soluția de fenosept.

Solutio phenylhydrargyri boratis 0,10 g

Acidi borici 0,26 g

Rp. Thiamini hydrochloridi 0,05 g

Procaini hydrochloridi 0,10 g

~~Natrii tetraboratis 0,40 g~~

Aquae q. s. ad. 20,00 g

M. f. collyrium

D. S. ext. după aviz

PREPARARE

Din soluția injectabilă de vitamina B₁ 1% se iau 5 fiole; această soluție se diluează cu 15 ml apă distilată în care s-a dizolvat acidul boric prin încălzire la fierbere (se adaugă numai după răcirea soluției). La final se dizolvă procaina clorhidrică și se adaugă soluția de fenosept. Se va completa cu apă la 20 g și soluția care se obține se filtrează. Se condiționează în flacoane de sticlă colorate, prevăzute cu dispozitiv de picurare.

OBSERVAȚII

Deoarece temperatura ridicată poate favoriza descompunerea vitaminelor, dizolvarea vitaminei B₁ în soluția apoasă de acid boric se face doar după răcirea acesteia.

Se prepară pe cale aseptică.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea trofică și ușor anestezică în tratamentul opacefierilor de cornee.

COLIRE ULEIOASE

Aceste colire se prepară atunci când se urmărește obținerea unui efect retard, sau când substanța activă este insolubilă în apă dar solubilă în ulei sau când este instabilă în mediu apos.

Pentru prepararea acestor colire se folosește ca vehicul uleiul de floarea-soarelui sterilizat și neutralizat (cu un indice de aciditate de maxim 0,2). Se mai pot folosi: ulei de ricin, de soia sau de arahide.

Prepararea se face pe cale aseptică prin dizolvarea la rece sau la cald a substanțelor active în vehiculul uleios, sterilizat în prealabil la 150°C o oră. Se folosesc vase perfect uscate, sterilizate; soluția care se obține se filtrează la cald.

Se folosesc ca substanțe active vitamine liposolubile (A,D), unele anestezice sau antibiotice, alcaloizi bază.

Colirele uleioase sunt mai stabile la contaminarea cu microorganisme. Nu necesită adăugarea de izotonizanți și nici ajustarea pH-ului.

Se pot adăuga antioxidanți corespunzători, de exemplu tocoferol 0,01%.

Pentru creșterea solubilității substanțelor active se folosește acidul oleic sau alcoolul benzilic.

Se conservă în flacoane colorate prevăzute cu dop picurător.

ATROPINOL

COMPOZIȚIE

Substanța activă: atropină.

1 g. soluție uleioasă conține 10 mg atropină, principiu activ, alte substanțe active: 0,002 mg clorură de cetalconiu (conservant); componente auxiliare: ulei de ricin, acid stearic.

AȚIUNE TERAPEUTICĂ

Atropinolul realizează o dilatare puternică și de durată a pupilei și o contracție a mușchiului ciliar ce conduce la o modificare a reacției de acomodare. Preparatul este neiritant și bine suportat.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Pentru punerea irisului și a corpiilor ciliari în poziție de repaus în cursul inflamațiilor acute și cronice ale acestora, ale corneei cât și ale țesutului vascularizat; pentru scopuri diagnostice (determinarea refracției) și în tratamentul strabismului.

CONTRAINDICAȚII

Sensibilitate față de una din componente, glaucom, rinită uscată. Trebuie utilizat cu multă atenție la sugari și copii mici, la persoane cu tulburări de micțiune cu formare de urină reziduală, tahiaritmie, megacolon, edem pulmonar acut.

REAȚII ADVERSE

Prin afectarea acomodării produce tulburări de vedere; poate declanșa o criză de glaucom în cazurile cu unghi închis. Trebuie ținut cont de posibile acțiuni sistemice (uscăciunea gurii, hiposecreția glandelor sudoripare, eritem, tahicardie, tulburări de micțiune, tulburări psihice).

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

În tratamentul strabismului o dată pe zi 1 picătură în sacul conjunctival. În inflamații ale irisului și a corpului ciliar 1-2 ori pe zi câte 1 picătură. Înaintea determinării refracției, timp de 3 zile se administrează de 3 ori pe zi câte o picătură în sacul conjunctival.

ATENȚIE ! Există pericolul de orbire. Poate fi utilizat cel mult o lună după deschiderea flaconului. Acest medicament nu trebuie utilizat după expirarea termenului de valabilitate. A se păstra ferit de copii.

CONSERVARE

Flacon picător cu 10 ml.

HIRAMNITAN

Ulei de cătină	3,03 g
Alfa-tocoferol acetat	9,7 mg
Menadionă	10 mg
Ulei de floarea-soarelui	6,15 g

PREPARARE

Se amestecă cele trei uleiuri (uleiul de cătină, vitamina E și uleiul de floarea-soarelui) și în acest preparat se dizolvă menadiona. Se sterilizează la 121°C timp de 15 minute.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Uleiul gras de cătină este bogat în vitamine, îndeosebi în carotenoide (vitamina A); colirul cu ulei de cătină și adaos de alfa-tocoferol au proprietăți antiinflamatorii și favorizează procesele de reparare tisulară menadiona sau vitamina K₃ are acțiune antihemoragică.

MOD DE ADMINISTRARE

Colirul poate fi util în arsuri corneo-conjunctivale chimice sau fizice, în keratite și după anumite intervenții oftalmologice, plastice și reparatorii; se administrează în instilații conjunctivale.

CONSERVARE

În flacon brun, de 10 ml, prevăzut cu dispozitiv picător.

IV. SOLUȚII EXTRACTIVE APOASE

Soluțiile extractive apoase sunt preparate farmaceutice lichide obținute prin macerarea, infuzarea sau decoctia produselor vegetale cu apă.

În funcție de modul de obținere pot fi:

- macerate,
- infuzii,
- decocturi.(F.R. X).

În funcție de vehiculul folosit pot fi:

- soluții extractive apoase,
- soluții extractive alcoolice (când se folosește ca solvent alcoolul etilic de diferite concentrații cu sau fără adaus de acizi sau eter).

Pentru a obține soluțiile extractive apoase se lucrează cu produse vegetale uscate, extracția principiilor active din acestea realizându-se prin :

1. dizolvare directă;
2. extracție propriu-zisă.

1. Are loc când vehiculul vine în contact direct cu principiile active din celulele produsului vegetal fragmentate în urma mărunțirii.

2. Extracția propriu-zisă se face din celulele intacte ale produsului vegetal prin proces de difuziune; acesta continuă până la egalizarea concentrațiilor de o parte și de alta a membranelor celulare.

Factorii de care depinde randamentul extracției sunt următorii:

- ✓ produsul vegetal,
- ✓ solventul,
- ✓ modul de lucru.

PRODUSUL VEGETAL - se folosesc produse vegetale uscate; produsul folosit trebuie să corespundă condițiilor de calitate cerute de F.R. X și conținutului în principii active. Produsele vegetale au o umiditate reziduală de care se ține cont mai ales la prepararea soluțiilor extractive unde ca vehicul se folosește alcoolul (acesta poate fi diluat).

Produsele vegetale care se folosesc pentru obținerea soluțiilor extractive nu se utilizează întregi ci mărunțite. Gradul lor de mărunțire este impus de structura țesutului vegetal și de natura principiilor active conținute.

F.R. X prevede următoarele grade de mărunțire pentru produsele vegetale:

- flori, frunze, ierburi, rădăcină de nalbă mare SITA I
- rădăcini, rizomi, scoarțe SITA II
- fructe, semințe SITA IV
- produse vegetale ce conțin alcaloizi și glicozide SITA V.

Conform F.R. X raportul drog : solvent folosit la prepararea soluțiilor extractive apoase este de 6% în general (dacă medicul nu prevede altfel). Fac excepție următoarele produse vegetale:

- ✓ florile de mușetel, rădăcina de valeriana și rădăcina de ciuboțica cucului pentru care raportul este de 3%,
- ✓ frunzele de digitală cu 0,5%,
- ✓ rădăcina de ipeca cu 0,25% .

SOLVENTUL FOLOSIT este apa distilată de multe ori acidulată sau alcalinizată.

Pentru a favoriza extracția din produsul vegetal a:

- saponinelor acide greu solubile în apă se adaugă 1 g de hidrogenocarbonat de sodiu pentru 10 g produs vegetal;
- alcaloizilor din produsul vegetal se folosește apă acidulată cu acid citric, acid clorhidric sau cu acid tartric în părți egale (m/V) cu conținutul în alcaloizi din produsul vegetal, cu excepția scoarței de China la care se adaugă 1,5 ml acid clorhidric pentru 1 g alcaloizi;

- principiilor active din produsele vegetale acestea se umectează cu apă raportul fiind de 3 părți apă la 1 parte de produs vegetal; excepție fac produsele vegetale care conțin uleiuri volatile care se umectează cu 0,5 părți alcool diluat la 1 parte produs vegetal.

Frunzele de digitală nu se umectează; florile de tei se umectează cu apă.

MODUL DE LUCRU - Pentru a crește randamentul extracției F.R. X prevede agitarea dar numai la obținerea maceratelor (extracția are loc la temperatura camerei și prin agitare se urmărește creșterea randamentului și vitezei extracției).

Filtrarea soluțiilor extractive apoase se face prin tifon, vată sau amestecul acestora, la temperatura camerei pentru macerate și la cald pentru infuzii și decocturi.

Completarea la masa prevăzută se face prin spălarea și presarea produsului vegetal; în cazul unui produs vegetal dur (rădăcini, rizomi, scoarțe) care nu reține apă completarea la masa prevăzută se face doar prin spălarea produsului vegetal cu vehiculul utilizat.

Timpul de extracție este de 30 minute pentru macerate

35 minute pentru infuzii și decocturi (5 minute durează operațiunea de umectare).

PREPARAREA SOLUȚIILOR EXTRACTIVE APOASE

MACERARE

Acest procedeu se aplică pentru extragerea principiilor active termolabile și a mucilagiilor din produsele vegetale.

Produsul vegetal mărunțit corespunzător se spală sub jet de apă, se adaugă masa de apă prevăzută și se ține la temperatura camerei timp de 30 minute, agitând

de 5-6 ori. Lichidul obținut se decantează și se filtrează prin vată. Filtratul se completează la masa prevăzută prin spălarea rezidului cu apă fără a presa.

INFUZARE

Se folosește pentru extracția principiilor active din produsele vegetale care conțin țesuturi friabile (flori, frunze, ierburi). Peste produsul vegetal mărunțit corespunzător se aduce soluția necesară pentru umectare și după 5 minute se adaugă masa de apă prevăzută încălzită la fierbere și se lasă în contact 30 minute. Se filtrează prin vată și soluția obținută se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă sau prin presarea rezidului.

DECOCTIE

Se folosește pentru extracția principiilor active din produsele vegetale care conțin țesuturi lemnoase (rădăcini, rizomi, scoarțe, fructe coriacee). Produsul vegetal se mărunțește conform monografiei respective și pentru fiecare gram din acesta se folosesc pentru umectare 3 ml apă și se lasă în repaus 5 minute; apoi se adaugă masa de apă prevăzută încălzită la fierbere și se lasă în baie de apă timp de 30 minute; soluția obținută se filtrează fierbinte prin vată și se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă fierbinte sau prin presarea rezidului.

DESCRIERE

Sunt lichide limpezi sau slab opalescente, cu culoarea, mirosul și gustul caracteristice componentelor extrase din produsul vegetal.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici și se păstrează la rece.

F.R. X prevede ca atunci când cantitatea de soluție extractivă apoasă depășește 100 g, pentru a crește conservabilitatea se adaugă 75 mg nipagin și 25 mg nipasol la fiecare 100 g soluție extractivă apoasă.

Rp . Macerati Altheae radice	100,00 g
Codeini phosphatis	0,50 g
Phenobarbitali	0,60 g
Natrii benzoatis	2,00 g
Solutio ammonii acetatis	3,00 g
Sirupi kalii guaiacolsulfonatis ad.	120,00 g
M. f. sol.	
D. S. int. 2 linguri pe zi pt. copil de 6 ani.	

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă. La prepararea acestei soluții se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea maceratului;
- 4) prepararea soluției magistrale.

1) Fosfatul de codeină - substanță stupefiantă. Se păstrează la VENENA. Este solubilă în apă 1:4 și are următoarele doze maxime 0,1 g pentru o dată și 0,3 g pentru 24 de ore.

Fenobarbitalul - substanță puternic activă. Se păstrează la SEPARANDA. Este solubilă în apă 1:1100. Datorită acestui coeficient de solubilitate mic, în formulă nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă și se va înlocui cu cantitatea corespunzătoare de fenobarbital sodic adnotând rețeta.

1,00 g fenobarbital 1,1 g fenobarbital sodic

0,60 g fenobarbital X g

$$X = 0,66 \text{ g}$$

Fenobarbitalul sodic are dozele maxime 0,3 g pentru o dată și 0,6 g pentru 24 de ore.

Benzoatul de sodiu - ușor solubil în apă.

Soluția de acetat de amoniu - pH neutru, concentrație 15% .

Siropul de tiocol imprimă soluției un pH alcalin.

La pH-ul alcalin imprimat soluției de siropul de tiocol, benzoatul de sodiu și fenobarbitalul sodic ar putea să apară în soluție precipitatul de codeină bază dacă aceasta nu s-ar afla în limita coeficientului de solubilitate de 1:125 în apă (în cazul nostru se află în această limită).

2)

Dozele maxime pentru un copil se calculează în funcție de doza adultului după formula:

$$Dc = Da \times \frac{A}{A+12}$$

Fosfatul de codeină va avea pentru un copil de 6 ani dozele maxime de 0,03 g și respectiv 0,1 g.

Fenobarbitalul sodic va avea pentru un copil de 6 ani dozele maxime de 0,1 g și respectiv 0,2 g.

Se vor verifica dozele maxime și se va adnota rețeta cu modificările făcute:

15 g soluție 0,03 g codeină fosfat

120 g soluție X g codeină fosfat

$$X = 0,24 \text{ g codeină fosfat}$$

30 soluție 0,10 g codeină fosfat

120 g soluție Y g codeină fosfat

$$Y = 0,40 \text{ g codeină fosfat}$$

15 g soluție 0,10 g fenobarbital sodic

120 g soluție Z g fenobarbital sodic

$$Z = 0,80 \text{ g fenobarbital sodic}$$

30 g soluție 0,20 g fenobarbital sodic
 120 g soluție K g fenobarbital sodic
 K = 0,80 g fenobarbital sodic

Rp. Macerati Althaeae radice 100,00 g
 (6 g produs vegetal, S I)
 Codeini phosphatis ~~0,50 g~~ 0,24 g
 Phenobarbitali *natrici* ~~0,60 g~~ 0,66 g
 Natrii benzoatis 2,00 g
 Solutio ammonii acetatis 3,00 g
 Sirupi kalii guaiacolsulfonatis ad. 120,00 g

M. f. sol.

D. S. int. 2 linguri pe zi pt. copii de 6 ani

3)

Se folosesc rădăcinile de *Althaea officinalis* (Malvaceae), nalbă mare, la care s-a îndepărtat tuberul și s-au decorticat parțial. Acestea au un conținut în mucilagii de 20-35%, alături de care este prezent și amidonul ca substanță balast în proporție de 37%; conține cel puțin 25% substanțe solubile. (F.R. X)

Mod de lucru

Rădăcina se mărunțește corespunzător sitei I (deoarece se urmărește extragerea mai redusă a amidonului) și se cântăresc 6 g produs vegetal pentru a obține 100 g soluție extractivă apoasă. Produsul vegetal se aduce pe suprafața unei site cu ochiuri mai mici (sita IV) și se spală cu apă distilată. Produsul vegetal astfel pregătit se aduce în paharul Berzelius (infuzor) și se tratează cu 100 g apă distilată. Se lasă amestecul în vas acoperit în repaus 30 minute la temperatura camerei agitând infuzorul de 5-6 ori. Soluția obținută se filtrează prin amestec de tifon și

vată și se completează la 100 g prin spălarea rezidului cu apă distilată (filtrarea se face în cilindru gradat).

Proprietăți

Soluție limpede sau slab opalescentă, alb-gălbuie cu gust mucilaginos.

Observații

Rădăcina de nalbă mare se mărunțește corespunzător sitei I deoarece se urmărește extragerea unei cantități mai reduse de amidon care este substanță balast.

Nu se poate aplica o metodă de extracție la cald a mucilagului din acest produs vegetal pentru că s-ar favoriza obținerea unui gel de amidon și implicit un preparat necorespunzător.

4)

Se cântăresc 14 g sirop într-un flacon tarat; se adaugă soluția de fosfat de codeină obținută prin dizolvarea în 50 g macerat și apoi soluția de fenobarbital sodic și de benzoat de sodiu obținută prin dizolvarea în restul de macerat. La final în soluție se adaugă sub formă de picături soluția de acetat de amoniu (1 g are 27 picături).

OBSERVAȚII

Soluția de acetat de amoniu are o componentă volatilă și se adaugă la final în soluție.

ÎNTREBUINȚĂRI

În tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii datorită acțiunii emoliente a maceratului, antitusive a codeinei, ușor sedative a fenobarbitalului, expectorante a benzoatului de sodiu, a acetatului de amoniu și a siropului de tiocol.

Rp.	Infusionis Tiliae flores	100,00 g
	Acidi acetylsalicylici	0,50 g
	Natrii benzoatis	2,00 g
	Solutio ammonii chloridi anisatis	3,00 g
	Sirupi Balsami Tolutani	ad. 120,00 g
	M. f. solutio	
	D. S. int. 2 linguri pe zi.	

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea infuziei;
- 4) prepararea soluției magistrale.

1)

Aspirina este solubilă în apă 1:300; se solubilizează cu ajutorul hidrogenocarbonatului de sodiu calculat stoechiometric și se adnotează rețeta cu modificarea făcută. La 1 g aspirină sunt necesare 0,5 g hidrogenocarbonat de sodiu (0,25 g).

Benzoatul de sodiu – ușor solubil în apă.

Soluția de clorură de amoniu anisată - imprimă soluției un pH ușor acid (aproximativ 5).

Siropul de Balsam de Tolu – acțiune expectorantă.

2)

Dozele maxime nu sunt depășite.

Rp.	Infusionis Tiliae flores	100,00 g
	(6 g produs vegetal, S I, 18 g apă)	
	Hidrogenocarbonat de sodiu	0,25 g
	Acidi acetylsalicylici	0,50 g
	Natrii benzoatis	2,00 g
	Solutio ammonii chloridi anisatis	3,00 g
	Sirupi Balsami Tolutani	ad. 120,00 g
	M. f. solutio	
	D. S. int. 2 linguri pe zi.	

3)

Pentru prepararea infuziei se folosesc inflorescențele de tei cu sau fără bractee ale arborilor *Tilia tomentosa*, *Tilia cordata*, *Tilia platyphyllos* (Tiliaceae); produsul vegetal conține mucilagii, ulei volatil în cantitate mică (0,05%), tanin, flavone și cel puțin 17% substanțe solubile (FR X). Pentru că se urmărește extragerea mucilagului umectarea se face cu apă.

Mod de lucru

Se cântăresc 6 g produs vegetal și se trec prin sita I; se umectează cu 18 g apă și amestecul se lasă în vas acoperit 5 minute la temperatura camerei; se adaugă 100 g apă încălzită la fierbere și se lasă în vas acoperit la temperatura camerei 30 minute. Soluția obținută se filtrează prin vată și tifon și se completează la 100 g prin stoarcerea, presarea produsului vegetal sau spălare cu apă.

Proprietăți

Soluție limpede, gălbuie, plăcut mirositoare datorită farnesolului din uleiul volatil.

4)

Într-o eprubetă ce conține 10 g infuzie rece se dizolvă hidrogenocarbonatul de sodiu și se adaugă aspirina anterior pulverizată la mojar treptat și sub agitare. Se continuă agitarea până la dizolvarea aspirinei. În restul de infuzie se benzoatul de sodiu. Într-un flacon tarat se cântărește siropul de Balsam de Tolu (14 g), se adaugă în picături soluția de clorură de amoniu anisată, apoi soluția de aspirină și soluția de benzoat de sodiu. Dacă este cazul se completează cu sirop la masa prevăzută.

OBSERVAȚII

Soluția de clorură de amoniu anisată, cu toate că are în compoziție ulei volatil, se adaugă peste siropul cântărit în flacon pentru a nu favoriza precipitarea uleiului volatil în contact direct cu soluția apoasă (excepție).

ÎNTEBUIȚĂRI

Se folosește în tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii datorită acțiunii emoliente, diaforetice, ușor sedative imprimate de infuzia de flori de tei, antipiretice a aspirinei, expectorante a benzoatului de sodiu, soluției de clorură de amoniu anisată și siropului de Balsam de Tolu.

		I	II
Rp.	Infusionis Valerianae radiceis	100,00 g	100,00 g
	Natrii bromidi		
	Kalii bromidi	aa	2,00 g
	Phenobarbitali	0,20 g	---
	Papaverini hydrochloridum	---	0,20 g
	Sirupi	q. s. ad.	120,00 g
M. f. solutio			
D. S. intern 3 linguri pe zi.			

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea infuziei;
- 4) prepararea soluției magistrale.

1)

Bromura de sodiu – ușor solubilă în apă.

Bromura de potasiu – ușor solubilă în apă.

Fenobarbitalul acid – solubil în apă 1:1100, cu doze maxime de 0,3 g pentru o dată, respectiv 0,6 g pentru 24 de ore. Se păstrează la SEPARANDA. În această formulă nu se află în limita coeficientului de solubilitate și va fi înlocuit cu cantitatea corespunzătoare de fenobarbital sodic (raport 1:1,1), adnotând pe rețetă modificarea făcută. La pH-ul acid imprimat de infuzia de valeriană precipită fenobarbitalul acid și pentru a evita această incompatibilitate se va aduce pH-ul infuziei la o valoare cât mai apropiată de neutralitate cu ajutorul soluției de hidroxid de amoniu 10% adnotând rețeta cu modificarea făcută.

Papaverina clorhidrică – ușor solubilă în apă. Are doze maxime de 0,2 g pentru o dată, respectiv 0,6 g pentru 24 de ore. Se păstrează la SEPARANDA.

2)

15 g soluție 0,30 g fenobarbital

120 g soluție X g fenobarbital

$$X = 2,4 \text{ g}$$

45 g soluție 0,60 g fenobarbital

120 g soluție Y g fenobarbital

$$Y = 1,6 \text{ g}$$

15 g soluție 0,20 g papaverină clorhidrică

120 g soluție Z g papaverină clorhidrică

$$Z = 1,6 \text{ g}$$

45 g soluție 0,60 g papaverină clorhidrică

120 g soluție U g papaverină clorhidrică

$$U = 1,6 \text{ g}$$

Dozele maxime nu sunt depășite.

	I	II
Rp. Infusionis Valerianae radiceis	100,00 g	100,00 g
(3 g produs vegetal; S II ; 1,5 g alcool diluat)		
Sol. ammonii hydroxidi 10%	X picături	
Natrii bromidi	aa	
Kalii bromidi		
Phenobarbitali natrici	0,22g	0,20 g ----
Papaverini hydrochloridum	---	0,20 g
Sirupi q. s. ad.	120,00 g	120,00 g
M, f. solutio		
D. s. intern 3 linguri pe zi.		

3)

Rădăcina de valeriană sau de odolean reprezintă rizomul și rădăcina plantei *Valeriana officinalis* (Valerianaceae). Produsul vegetal conține cel puțin 25% substanțe solubile și cel puțin 0,3% V/m ulei volatil. (F.R. X).

Se umectează cu 1,5 g alcool diluat (1 g = 56 picături).

Mod de lucru

Din produsul vegetal mărunțit corespunzător (S II) se cântăresc 3 g; se umectează cu 1,5 g alcool diluat și se lasă în repaus în vas acoperit 5 minute după care se adaugă 100 g apă distilată încălzită la fierbere și se menține în vas acoperit la temperatura camerei 30 minute. Soluția obținută se filtrează prin amestec de vată și tifon și se completează la 100 g prin spălarea cu apă distilată a produsului vegetal.

Proprietăți

Lichid limpede, roșcat, cu pH acid (aproximativ 5).

Observații

Acest pH acid este imprimat de acizii valerianici și izovalerianici din uleiul volatil și de acest pH se ține seama la asocierea infuziei cu substanțe instabile în mediul acid.

4)

I

Infuzia de valeriană se aduce cu ajutorul soluției de hidroxid de amoniu la pH neutru și în ea se dizolvă fenobarbitalul sodic, bromura de sodiu și bromura de potasiu. Într-un flacon tarat se cântărește siropul simplu, se adaugă soluțiile preparate anterior și dacă este cazul se completează cu sirop la masa prevăzută.

II

Infuzia de valeriană se aduce cu ajutorul soluției de hidroxid de amoniu la pH neutru și în ea se dizolvă papaverina clorhidrică, bromura de sodiu și bromura de potasiu. Într-un flacon tarat se cântărește siropul simplu, se adaugă soluțiile preparate anterior și dacă este cazul se completează cu sirop la masa prevăzută.

ÎNTEBUIŢĂRI

I Se folosește pentru acțiunea sedativă imprimată de infuzia de valeriană, fenobarbitalul sodic, bromura de sodiu și bromura de potasiu.

II Se folosește pentru acțiunea sedativă imprimată de infuzia de valeriană, bromura de sodiu și bromura de potasiu și antispastică a papaverinei clorhidrice.

Rp. Infusionis Chamomillae flores	100,00 g
Clorali hydratis	3,00 g
Extractii Opii	0,20 g
Natrii tetraboratis	0,50 g

M. f. solutio

D. S. extern pentru o clismă.

Soluție magistrală de uz extern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea infuziei;
- 4) prepararea soluției magistrale.

1)

Cloralul hidrat – solubil în apă 1:0,5; are doze maxime pentru o zi de 2 g pentru o dată respectiv 6 g pentru 24 de ore. Se păstrează în flacoane colorate.

Datorită unui pH alcalin sau temperaturii ridicate se descompune în format de sodiu și cloroform care apare sub formă de picături la baza flaconului dacă nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă de 1:125.

Extractul de opiu este un extract uscat și conține aproximativ 20 g% morfină anhidră; face parte din categoria stupefiantelor; se păstrează la VENENA și are doze maxime admise de 0,1 g, pentru o dată, respectiv 0,2 g, pentru 24 ore. Nu se eliberează decât pe rețete cu timbru sec. Se obține prin macerarea pulberii de opiu cu apă acidulată cu acid fosforic, soluția extractivă obținută se concentrează apoi până la sec.

Boraxul este solubil în apă 1:20 la cald și imprimă soluției apoase un pH alcalin ce favorizează descompunerea cloralului hidrat și pentru evitarea acestei incompatibilități se va înlocui boraxul cu cantitatea corespunzătoare de acid boric:

381,4 g borax 4 x 61,83 g acid boric

0,5 g borax X g acid boric

X = 0,32 g

2)

Toată soluția se administrează o singură dată; se pot administra maxim 2 g cloral hidrat și 0,1 g extract de opiu.

Rp. Infusionis Chamomillae flores	100,00 g	
(3 g produs vegetal, SI, 1,5 g alcool diluat)		
Clorali hydratis	3,00 g	2,00 g
Extractii Opii	0,20 g	0,10 g
Natrii tetraboratis	0,50 g	
Acidi borici	0,32 g	

M. f. solutio

D. S. extern pentru o clismă.

3)

Se folosesc florile uscate ale plantei Chamomilla recutita (Asteraceae) care conțin cel puțin 0,4 % V/m ulei volatil de culoare albastră datorită chamazulenei (această nu există ca atare în produsul vegetal ci se formează în timpul procesului

de extracție din matricină sau proazulenă); produsul vegetal mai conține flavone, cumarine etc.

Se urmărește extragerea uleiului volatil și umectarea se face cu alcool diluat 0,5 părți alcool diluat : 1 parte produs vegetal.

Mod de lucru

Din produsul vegetal mărunțit corespunzător încât să treacă prin sita I se cântăresc 3 g și se umectează cu 1,5 g alcool diluat; amestecul se lasă în repaus în vas acoperit 5 minute după care se adaugă 100 g apă distilată încălzită la fierbere și se menține în vas acoperit la temperatura camerei 30 minute. Soluția obținută se filtrează prin vată și tifon și se completează la 100 g prin presarea și spălarea cu apă distilată a produsului vegetal.

Acțiune

Soluția extractivă obținută are acțiune antiseptică, cicatrizantă datorită uleiului volatil, ușor antispastică datorită cumarinelor și flavonelor. Se folosește pentru uz intern sau extern sub formă de comprese datorită acțiunii antiseptice, cicatrizante.

4)

În infuzia de flori de ~~tei~~ *mușetel* se dizolvă acidul boric la cald; soluția se răcește și în ea se dizolvă cloralul hidrat. Separat în mojar se pulverizează extractul de opiu și se dispersează prin triturare cu o mică cantitate de soluție obținută anterior. Se aduce această dispersie cantitativ cu restul de soluție în sticla de expediție.

OBSERVAȚII

Soluția care conține extractul uscat nu se filtrează după preparare pentru că în aceasta substanțele active din extract sunt dispersate coloidal.

Pe eticheta produsului se precizează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUIȚARE!”.

Dizolvarea cloralului hidrat în infuzia de flori de mușetel se face după răcirea acestuia pentru a evita descompunerea acestuia la cald.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea sedativă, analgezică, antiseptică și ușor antispastică.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici necesare consumului, se conservă în recipiente închise la culoare.

Rp. Infusionis Digitalis folii	100,00 g
Coffeini citrici	0,60 g
Phenazoni	2,00 g
Sirupi Aurantii	20,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 2 linguri pe zi.

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
 - 2) verificarea dozelor maxime;
 - 3) prepararea infuziei;
 - 4) prepararea soluției magistrale.
- 1)

Cofeina citrică -- substanță puternic activă care se păstrează la SEPARANDA. Are doze maxime de 1 g pentru o dată, respectiv 3 g pentru 24 de ore. Imprimă soluției un pH acid ce favorizează descompunerea glicozidelor cardiotonice. Pentru a evita această incompatibilitate se va înlocui cofeina citrică cu

cantitatea corespunzătoare de cafeină (cofeina citrică este amestec echimolecular de cafeină și acid citric) și se va adnota rețeta cu modificarea făcută.

Fenazona sau antipirina - solubilă în apă 1:1,5; are doze maxime de 1 g pentru o dată și 3 g pentru 24 de ore.

Siropul de portocale imprimă soluției un pH acid nefavorabil; acesta este motivul pentru care se înlocuiește cu o cantitate egală de sirop simplu și se va adnota rețeta cu modificarea făcută.

2)

Fiind soluție de uz intern se verifică dozele maxime.

Rp. Infusionis Digitalis folii	100,00 g	
(0,5 g produs vegetal, S V)		
Coffeini citrici	0,60 g	0,30 g
Phenazoni	2,00 g	
Sirupi Aurantii	20,00 g	
M. f. solutio		
D. S. intern 2 linguri pe zi.		

3)

Se folosesc frunzele de Digitalis purpurea (familia Scrophulariaceae), uscate după recoltare și care prezintă o activitate cardiotonică de cel puțin 10 U.I./g (F.R. X).

Frunzele de digitală conțin glicozide cardiotonice primare exemplul: purpureea glicozida A, purpureea glicozida B, glucogitaloxozida care în mediul apos în prezența enzimei digipurpidaza pierde o moleculă de glucoză și se transformă în glicozide secundare care au o acțiune cardiotonică mai scăzută și pot hidroliza în continuare apărând 3 molecule de digitoxoză și agliconii respectivi (acțiunea cardiotonică scade sau devine chiar nulă). Pentru a evita această descompunere hidrolitică frunzele de digitală nu se umețesc ci se tratează direct

cu apa necesară încălzită la fierbere, temperatura distrugând enzima digipurpidaza care favorizează descompunerea.

Mod de lucru

Frunzele mărunțite astfel încât să treacă prin sita V se tratează cu cantitatea necesară de apă (100 g) încălzită la fierbere și se menține în vas acoperit la temperatura camerei 30 minute. Soluția obținută se filtrează prin vată și tifon și se completează la 100 g prin presarea și spălarea cu apă distilată a produsului vegetal.

Observații

Se are grijă ca această infuzie să nu se asocieze în soluții magistrale cu substanțe ce imprimă un pH acid sau alcalin care favorizează descompunerea hidroitică a glicozidelor cardiotonice.

Dacă medicul prescrie decoct de frunze de digitală, farmacistul trebuie să prepare infuzie de frunze de digitală.

Întrebări

Se folosește pentru acțiunea cardiotonică, având în vedere faptul că glicozidele cardiotonice prezintă tendință de acumulare.

4)

În infuzia de frunze de digitală se dizolvă cafeina și fenazona iar soluția obținută se aduce peste siropul simplu cântărit într-un flacon tarat.

ÎNTREBUNȚĂRI

În tratamentul insuficienței cardiace pentru acțiunea cardiotonică.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici necesare consumului și se conservă în recipiente închise la culoare.

Rp . Decocti species pectorales	100,00 g
Ephedrini hydrochloxydi	1,00 g
Natrii benzoatis	3,00 g
Sirupi kalii guaiacolsulfonatis ad.	120,00 g
M. f. solutio	
D. S. int. 2 linguri pe zi.	

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea decoctului;
- 4) prepararea soluției magistrale.

1)
Efedrina clorhidrică – este solubilă în apă 1:4, imprimă soluției pH acid și are dozele maxime 0,06 g respectiv 0,15 g.

Benzoatul de sodiu – este solubil în apă 1:2 și imprimă soluției un pH neutru sau ușor alcalin.

Siropul de tiocol imprimă soluției un pH alcalin.

pH-ul alcalin imprimat soluției de siropul de tiocol și de benzoatul de sodiu nu favorizează apariția unui precipitat de efedrină bază deoarece aceasta se află în limita coeficientului de solubilitate de 1:36.

2)
Se verifică dozele maxime pentru efedrina clorhidrică

15 g soluție 0,06 g efedrină clorhidrică

120 g soluție X g efedrină clorhidrică

X = 0,48 g efedrină clorhidrică

30 g soluție 0,15g efedrină clorhidrică

120 g soluție Yg efedrină clorhidrică

Y = 0,60 g efedrină clorhidrică

Rp . Decocti species pectorales	100,00 g
(6 g produs vegetal, 18 g apă)	
Ephedrini hydrochloxydi	1,00 g 0,48 g
Natrii benzoatis	3,00 g
Sirupi kalii guaiacolsulfonatis ad.	120,00 g
M. f. solutio	
D. s. int. 2 linguri pe zi .	

3)

„Speciile pectorale” reprezintă un amestec de produse vegetale mărunțite diferit: flori de malvă (S I), frunze și rădăcini de altea (S I), flori de verbascum (S I), rădăcină de licvirii (S II), frunze de anason (S I). Înainte de folosire, pentru uniformizare, produsul vegetal este trecut prin sita I. Urmărind extragerea mucilagiilor și pectinelor, umectarea produsului vegetal se face cu apă.

Mod de lucru

Din produsul vegetal uniformizat se cântăresc 6 g și se umectează cu 18 g apă; se lasă în repaus în vas acoperit 5 minute la temperatura camerei după care se adaugă 100 g apă distilată încălzită la fierbere și amestecul se menține în baia de apă în fierbere 30 minute într-un vas acoperit. Soluția obținută se filtrează prin vată și tifon și se completează la 100 g prin presarea și spălarea cu apă distilată încălzită la fierbere a produsului vegetal.

Acțiune

Soluția extractivă are acțiune emolientă, expectorantă.

4)

În decoct se dizolvă benzoatul de sodiu. În soluția obținută se dizolvă efedrina clorhidrică și soluția obținută se aduce peste siropul de tiocol, cântărit într-un flacon tarat. Se completează la masa prevăzută cu sirop de tiocol.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește în tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici necesare consumului, se conservă în recipiente închise la culoare.

Rp. Decocti Ipecacuanhae radiceis	100,00 g
Codeini phosphatis	0,30 g
Solutio ammonii anisati	1,00 g
Tincturae Belladonnae	aa
Tincturae Aconiti	
Sirupi	q. s. ad. 120,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 linguri pe zi

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea decoctului;
- 4) prepararea soluției magistrale.

1)

Fosfatul de codeină – solubil în apă 1:4; are doze maxime 0,1 g și 0,3 g pentru 24 ore.

Soluția de amoniu anisată – se înlocuiește conform F.R. X cu soluția de clorură de amoniu anisată și se adnotează rețeta. Soluția de amoniu anisată imprimă un pH alcalin și ar favoriza precipitarea alcaloizilor conținuți în cele două tincturi și în decoctul de rădăcină de Ipeca (1 g are 50 picături).

Tinctura de Belladonna și Tinctura de Aconit sunt soluții extractive hidroalcoolice obținute prin percolarea produselor vegetale. Au doze maxime: 2 g respectiv 5 g pentru tinctura Belladonna; 0,30 g respectiv 0,60 g pentru tinctura de Aconit.

2)

15 g soluție 0,10 g fosfat de codeină
 120 g soluție X g fosfat de codeină
 X = 0,80 g fosfat de codeină

45 g soluție 0,30 g fosfat de codeină
 120 g soluție Y g fosfat de codeină
 Y = 0,80 g fosfat de codeină

15 g soluție 0,30 g tinctură de Aconit
 120 g soluție X1 g tinctură de Aconit
 X1 = 2,40 g tinctură de Aconit

45 g soluție 0,60 g tinctură de Aconit
 120 g soluție Y1 g tinctură de Aconit
 Y1 = 1,60 g tinctură de Aconit

15 g soluție 2,00 g tinctură de Belladonna

120 g soluție X2 g tinctură de Belladonna

X2 = 16,00 g tinctură de Belladonna

45 g soluție 5,00 g tinctură de Belladonna

120 g soluție Y2 g tinctură de Belladonna

Y2 = 13,33 g tinctură de Belladonna

Rp. Decocti Ipecacuanhae radice 100,00 g

(0,25 g produs vegetal , S V)

Codeini phosphatis 0,30 g

Solutio ammonii chloridi anisati 1,00 g

Tincturae Belladonnae 2,00 g

Tincturae Aconiti aa 1,60 g ~~2,00 g~~

Sirupi q. s. ad. 120,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 linguri pe zi .

3)

Rădăcina de Ipeca trebuie să aibă un conținut de 2g% alcaloizi totali exprimați în emetină (F.R. X). Pentru a favoriza extracția alcaloizilor produsul vegetal se umectează cu apă acidulată cu acid clorhidric în proporție de 3 părți apă : 1 parte produs vegetal iar acidul clorhidric 1 parte acid : 1 parte alcaloizi conținuți în produsul vegetal luat în lucru.

2 g alcaloizi 100 g produs vegetal

X g 0,25 g produs vegetal

X = 0,005 g alcaloizi = 0,005 g HCl conc = 0,05 g HCl 10%

Alcaloizii sunt conținuți în parenchimul cortical al rădăcinii și pentru a favoriza extracția acestora, produsul vegetal luat în lucru trebuie mărunțit avansat folosind sita V.

Mod de lucru

Din produsul vegetal mărunțit astfel încât să treacă prin sita V se cântăresc 0,25 g care se umectează cu 0,75 g apă (15 picături), la care se adaugă 0,05 g HCl 10% (1 pic.). Se lasă în repaus în vas acoperit la temperatura camerei 5 minute și apoi se tratează cu 100 g apă la fierbere și se menține 30 minute în vas acoperit în baia de apă la fierbere.

Decoctul obținut se filtrează fierbinte prin tifon și vată și se completează la 100 g prin spălarea filtrului cu apă la fierbere.

Acțiune

Are acțiune expectorantă.

4)

Într-un flacon tarat se cântăresc 15 g sirop în care se încorporează prin adăugare în picături tinctura de Belladonna, tinctura de Aconit și soluția de clorură de amoniu anisată. Amestecul se agită pentru dispersarea componentelor și se adaugă decoctul de Ipeca în care s-a dizolvat fosfatul de codeină.

Pe etichetă se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

OBSERVAȚII

Soluția de tincturi nu se va filtra după preparare; tincturile sunt extrase hidroaleoolice care conțin o parte din componente dizolvate în faza apoasă și cealaltă parte dizolvată în faza alcoolică; se vor încorpora în siropul simplu pentru a evita precipitarea componentelor dizolvate în faza alcoolică și acesta se diluează treptat cu vehiculul apos.

Soluția de clorură de amoniu anisată cu toate că are o componentă volatilă nu se încorporează la sfârșit în soluție pentru a nu favoriza precipitarea uleiului volatil și se va încorpora în siropul simplu.

Decoctul se adaugă numai după răcire pentru a nu favoriza volatilizarea componentelor din soluția de clorură de amoniu anisată.

Deoarece pe parcursul conservării o parte din componente pot precipita pe etichetă se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

ÎNTEBUINȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea expectorantă imprimată de decoct, antitusivă datorată tincturilor și ușor antispastică datorată tincturii de Belladonna.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici necesare consumului; se conservă în recipiente închise la culoare.

Rp . Decocti Primulae radiceis	100,00 g
Bromoformi	0,20 g
Ephedrine hydrochloridi	0,50 g
Phenobarbitali	0,80 g
Sirupi	20,00 g
M. f. solutio	
D. S. intern 3 linguri pe zi.	

Soluție magistrală de uz intern unde vehiculul este o soluție extractivă apoasă, la prepararea căreia se urmărește:

- 1) studierea asocierilor din formulă;
- 2) verificarea dozelor maxime;
- 3) prepararea decoctului;

4) prepararea soluției magistrale.

1)

Bromoformul – lichid volatil cu miros caracteristic, care în prezența luminii și aerului se descompune. Se păstrează în flacoane colorate, de capacitate mică, bine umplute și închise; are densitatea mai mare decât a apei și solubilitatea de 1:250 în apă (în formulă se află în limita coeficientului de solubilitate; dacă se depășește această limită se încorporează prin emulsionare). Are doze maxime 0,50 g respectiv 1,50 g.

Efedrina clorhidrică – solubilă în apă 1:4, are dozele maxime de 0,06 g respectiv 0,15 g; se păstrează la SEPARANDA.

Fenobarbitalul – solubil în apă 1:1100; are dozele maxime 0,30 g respectiv 0,60 g; se păstrează la SEPARANDA. Nu se află în limita coeficientului de solubilitate în apă și se va înlocui cu cantitatea corespunzătoare de fenobarbital sodic și se adnotează rețeta.

2)

15 g soluție 0,50 g bromoform
120 g soluție X1 g bromoform
X1 = 4,00 g bromoform

45 g soluție 1,50 g bromoform
120 g soluție Y1 g bromoform
Y1 = 4,00 g bromoform

15 g soluție 0,06 g efedrină clorhidrică
120 g soluție X2 g efedrină clorhidrică
X2 = 0,48 g efedrină clorhidrică

45 g soluție 0,15 g efedrină clorhidrică
120 g soluție Y2 g efedrină clorhidrică
Y2 = 0,40 g efedrină clorhidrică

15 g soluție 0,30 g fenobarbital
 120 g soluție X3 g fenobarbital
 X3 = 2,40 g fenobarbital

45 g soluție 0,60 g fenobarbital
 120 g soluție Y3 g fenobarbital
 Y3 = 2,40 g fenobarbital

Rp . Decocti Primulae radiceis 100,00 g
 (3 g produs vegetal, S II, 9 g apă, 0,3 g NaHCO₃)
 Bromoformi 0,20 g
 Ephedrine hydrochloridi 0,40 g ~~0,50 g~~
 Phenobarbitali natrici 0,88 g ~~0,80 g~~
 Sirupi 20,00 g

M. f. solutio

D. S. intern 3 linguri pe zi.

3)

Pentru că rădăcina de primula conține saponine acide umectarea se va face cu apă alcalinizată cu hidrogenocarbonat de sodiu. Hidrogenocarbonatul de sodiu se folosește pentru a favoriza dizolvarea acestor saponine acide. Cantitatea de apă este de 3 părți : 1 parte produs vegetal, la care se adaugă 1 parte hidrogenocarbonat de sodiu la 10 părți produs vegetal.

Mod de lucru

Din produsul vegetal trecut prin sita II se cântăresc 3 g și se umectează cu 9 g apă în care se dizolvă 0,3 g hidrogenocarbonat de sodiu; după un repaus de 5 minute în vas acoperit la temperatura camerei se tratează cu 100 g apă la fierbere și se menține 30 minute în vas acoperit în baia de apă la fierbere.

Decoctul obținut se filtrează fierbinte prin tifon și vată și se completează la 100 g prin spălarea filtrului cu apă la fierbere.

Conservare

Se păstrează în flacoane colorate, la rece.

Acțiune

Are acțiune expectorantă.

4)

În 50 g decoct se dizolvă fenobarbitalul sodic iar în restul efedrina clorhidrică; se cântărește siropul într-un flacon tarat și în el se încorporează bromoformul (se aduce în picături). Amestecul se agită energic și se adaugă treptat și sub agitare cele două soluții reci obținute anterior.

OBSERVAȚII

Bromoformul are densitatea mai mare decât a apei și se va încorpora în sirop și prin agitare puternică se va ușura solubilizarea acestuia în apă.

Decoctul se va adăuga numai după ce se răcește pentru a nu favoriza volatilizarea bromoformului.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea expectorantă, ușor sedativă.

CONSERVARE

Se prepară în cantități mici necesare consumului, se conservă în recipiente închise la culoare.

V. PREPARATE OBTINUTE PRIN EXTRAȚIE

Formele farmaceutice obținute prin extracție sunt medicamente preparate din plante și din țesuturi animale cu ajutorul solvenților și a unor procedee de extracție standardizate.

Prin extracție se înțelege operația de a scoate anumite componente dintr-un material cu ajutorul unui solvent. În farmacie termenul este utilizat aproape exclusiv pentru a desemna procesele și operațiile implicate în eliberarea constituenților solubili din produse vegetale brute sau prelucrate parțial, folosind solvenți potriviți.

Datorită dificultăților legate de procurarea unor produse vegetale cu compoziție constantă și ușor de conservat, de standardizarea produselor finite și de folosirea unor metode de control reproductibile și ușor de aplicat interesul față de astfel de preparate a scăzut.

PERCOLAREA

Percolarea este operația extractivă care dă cele mai bune rezultate. Se execută în vase cilindrice sau conice prevăzute cu orificii de scurgere și de reglare a debitului denumite percolatoare. Denumirea provine de la per = prin și colare = a scurge cu picătura. Percolarea este operația care urmărește epuizarea progresivă a produsului supus extracției prin scurgerea lentă, regulată și repetată a unui solvent prin drog. Produsul adus la un grad de diviziune convenabil se plasează într-un vas de formă cilindrică sau conică, cu un tub de scurgere la partea inferioară, după care se toarnă porțiuni de solvent. Acesta traversează materialul pe direcție verticală,

exercitând capacitatea de extracție asupra straturilor succesive de drog, până ajunge la saturare. Lichidul coboară datorită gravitației și presiunii coloanei de lichid de deasupra. Când cantitatea de lichid nu este suficient de mare, acesta îmbibă produsul, este reținut de forțele capilare și nu ajunge la orificiul din partea inferioară a percolatului. Prin adăugarea unei porțiuni de solvent acesta deplasează porțiunea inițială absorbită și îi ia locul fiind după aceea la rândul său înlocuită de o altă porțiune proaspătă de solvent. În acest timp porțiunea de lichid saturat în principii active se scurge și este culeasă constituind percolatul. Percolatul este deci extractivul obținut în urma operației de percolare.

Pe scară mică percolarea se realizează în vase speciale denumite percolatoare.

Percolatorul clasic este un vas care are forma unui trunchi de con răsturnat, terminat de asemenea cu un con răsturnat, prelungit cu un tub de scurgere prevăzut cu un robinet. Într-un percolator cu capacitatea de 2 litri în care se pot percola 500 g produs vegetal

Mărunțirea drogului

Produsele vegetale sunt transformate în fragmente (sitele III, IV, V), fragmente mici (sita III), pulbere grosieră (sita IV), pulbere mijlocie (sita V).

Dacă particulele sunt prea mari sunt improprii, pătrunderea solventului în celule este dificilă, iar curgerea lichidului este prea rapidă. O pulberea prea fină nu este convenabilă; spațiul dintre particule este prea mic și solventul este reținut prin capilaritate, iar curgerea lichidului și înlocuirea cu solvent proaspăt este dificilă. Particule mai fine sunt indicate în cazul țesuturilor vegetale compacte cum sunt cojile și rădăcinile. Un grad de mărunțire avansat este preferabil și când extracția se face cu alcool concentrat, eter sau alt solvent organic.

Umectarea

În majoritatea cazurilor produsul vegetal mărunțit este umectat cu o cantitate mică de solvent, astfel încât amestecul rezultat să rămână pulverulent. Se folosesc 40-60 g solvent pentru 100 g produs vegetal. Farmacopeea menționează 0,5 g solvent pentru 1 g produs vegetal. Produsul vegetal se malaxează într-o capsulă cu lichidul până se obține o masă uniformă fără grunji. Se lasă la macerat 2-4 ore într-un vas închis.

Prin umectare lichidul pătrunde în celulele și țesuturile produsului vegetal.

După umectare produsul este plasat în percolator după ce în orificiul de la partea inferioară se așează un tampon de vată hidrofila. Așezarea produsului vegetal se face prin presare ușoară pentru a evita formarea de goluri.

Macerarea

După ce produsul a fost introdus în percolator pe suprafață se adaugă o rondelă de hârtie de filtru, care se poate fixa cu un disc metalic perforat. Percolatorul se fixează în poziție verticală pe un suport. Se deschide robinetul și se adaugă solventul în porțiuni mici. Când lichidul începe să curgă se închide robinetul și se mai adaugă solvent până când nivelul acestuia depășește cu 2-3 cm nivelul produsului. Se lasă la macerat 24 de ore.

În această etapă are loc procesul de osmoză. Lichidul traversează membrana celulară și dizolvă componentele solubile din celule.

Percolarea propriu-zisă

După macerare se deschide robinetul și se reglează debitul astfel încât să curgă picătură cu picătură. De regulă în 24 de ore trebuie să se obțină un percolat a cărui greutate echivalează cu o dată și jumătate greutatea produsului vegetal.

Viteza de percolare variază cu cantitatea de produs vegetal:

- Pentru circa 1 kg produs 10-15 picături pe minut,
- Pentru circa 2 kg produs 20-26 picături pe minut,
- Pentru circa 3 kg produs 30-35 picături pe minut,
- Pentru circa 10 kg produs 30-70 picături pe minut.

În timpul percolării se adaugă treptat solvent pentru a menține constant nivelul de deasupra produsului; vehiculul pur adăugat deplasează extractivul încărcat cu substanțe extrase care se scurge treptat, procesul devenind continuu.

Durata percolării este de circa 6 zile. Este necesar uneori un volum de solvent de 5-10 ori mai mare decât cantitatea de produs vegetal luată în lucru.

Primul percolat conține circa 44% principii active în timp ce percolatele parțiale care urmează au un conținut din ce în ce mai scăzut.

La sfârșitul operației se lasă să curgă tot lichidul din percolator. Se reunesc toate fracțiunile obținute și percolatul se lasă eventual în repaus 2-6 zile apoi se decantează și se filtrează.

Modificările percolării

Pentru a ameliora randamentul în principii active la folosirea unor cantități mai mici de solvent și a scurtării duratei de lucru s-au propus modificări ale percolării.

Principalele procedee de percolare modificate sunt repercolarea, diacolarea, evacolarea, mulcolarea.

V.1. EXTRACTA

EXTRACTE VEGETALE

Extractele vegetale sunt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului și aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau consistența prevăzută.

Dependent de consistență pot fi: extracte fluide, extracte moi care conțin cel mult 20% materii volatile, extracte uscate care conțin cel mult 5% materii volatile.

PREPARARE

Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus dacă este cazul unei prealabile degresări.

Solvenții folosiți la extracție sunt apa acidulată sau alcalinizată, alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat, eterul etc.

Prepararea extractelor fluide se efectuează prin macerare, macerare repetată sau prin percolare, conform monografiei „TINCTURAE” și cu următoarele precizări: la prepararea extractelor fluide prin percolare se folosesc 100 g produs vegetal din care se obține separat o primă fracțiune de 80 g lichid extractiv. Se continuă percolarea până la epuizarea completă a produsului vegetal. Percolatele astfel obținute se concentrează sub presiune redusă la o temperatură care să nu depășească 50°C. Reziduul se dizolvă în prima fracțiune și se completează cu același solvent la 100 g sau la concentrația în principii active prevăzută. Extractele obținute se lasă la temperatura de 5-10°C timp de 6 zile și se filtrează, evitând pierderile prin evaporare.

Prepararea extractelor moi și uscate se efectuează prin supunerea soluțiilor extractive obținute prin macerare, macerare repetată sau prin percolare la diferite tratamente pentru îndepărtarea substanțelor balast și concentrarea prin distilare sub presiune redusă la o temperatură care să nu depășească 50°C.

În cazul extractelor moi, soluțiile extractive se concentrează până la obținerea unei mase vâscoase care conține cel mult 20% materii volatile.

În cazul extractelor uscate, după îndepărtarea solventului de extracție prin distilare, reziduul se usucă

V.1.1. EXTRACTE PREVĂZUTE DE F.R. X

EXTRACTUM BELLADONNAE SICUM

Extract uscat de mătăgună

Preparare

Belladonnae folium (V)	100 g
Alcoholum dilutum	q.s.
Aqua destillata	q.s.
Saccharum lactis	q.s.

Frunzele de mătăgună se extrag prin percolare, conform prevederilor de la monografia „Extracta”.

Extractul uscat de mătăgună trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 1,35% și cel mult 1,65% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină.

Este o pulbere galben-brună, nehigroscopică, cu miros caracteristic și gust amar.

Se conservă la SEPARANDA.

EXTRACTUM FRANGULAE FLUIDUM

Extract fluid de crușin

Preparare

Frangulae cortex (III)	100 g
Alcoholum 80°	q.s.

Se prepară prin percolare, conform monografiei de la „Extracta”.

Extractul fluid de crușin trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 1,5% hidroximetilantrachinone totale exprimate în 1,8-dihidroxi antrachinonă.

Este un lichid limpede, brun închis, cu miros caracteristic, cu gust amar și astringent.

EXTRACTUM RATANHIAE SICCUM

Extract uscat de ratania

Preparare

Ratanhiae radix (IV)	100 g
Chloroformium	q.s.

Se prepară prin percolare, conform monografiei de la „Extracta”.

Extractul uscat de ratania trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 40,0% taninuri.

Pulbere granuloasă uniformă, sau lamele care se pulverizează ușor, de culoare brun-roșiatică și gust astringent; slab higroscopic.

EXTRACTUM VALERIANAE SPISSUM

Extract moale de odolean

Sinonim: extract moale de valeriană

Preparare

Valerianae rhizoma cum radicibus (IV)	100 g
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare, conform monografiei de la „Extracta”.

Extractul moale de valeriana trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi: este un extract moale, brun-închis, cu miros caracteristic, cu gust amărui.

V.2. TINCTURAE

Tincturi

Tincturile sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale.

Preparare. Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus dacă este cazul unei prealabile degresări.

Prepararea tincturilor se efectuează prin macerare, macerare repetată și percolare.

Tincturile care au o stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate sau prin diluarea extractelor fluide.

Solventul folosit la extracție este în general alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat. Se pot folosi și alte concentrații ale alcoolului sau amestecuri de solvenți prevăzuți în monografia respectivă.

Raportul între masa produsului vegetal și a solventului de extracție este de 1:10 (m/m), pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin substanțe puternic active și de 1:5 (m/m), pentru tincturile preparate din alte produse vegetale.

Macerare

Peste produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă solventul sau amestecul de solvenți, într-un vas bine închis. Se ține la temperatura camerei 10 zile, agitând de 3-4 ori pe zi. Lichidul extractiv se decantează și reziduul se presează. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5-10°C timp de 6 zile și se filtrează evitând pierderile prin evaporare.

Pe o probă filtrată se determină principiile active și dacă este cazul se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

Macerarea repetată

Peste produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă succesiv părți egale din volumul total de solvent prevăzut, sau amestecul de solvenți, într-un vas bine închis. Lichidul extractiv se decantează și reziduul se presează. Se adaugă porțiunea următoare de solvent. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5-10°C timp de 6 zile și se filtrează evitând pierderile prin evaporare.

Pe o probă filtrată se determină principiile active și dacă este cazul se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

Percolarea

Produsul vegetal se aduce la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă. Pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 0,5 ml din solventul prevăzut, se amestecă și se lasă la temperatura camerei timp de 3 ore, într-un vas bine închis. Se trece prin sita I și se introduce în percolator, presând ușor și adăugând treptat solvent până când acesta începe să curgă prin robinetul inferior deschis, iar deasupra amestecului se mai află un strat de lichid. Robinetul se închide se mai lasă în repaus 24 de ore după care se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie astfel reglată încât în 24 de ore să se obțină 1,5 g soluție extractivă pentru fiecare gram de produs vegetal. Pe toată perioada extracției produsul vegetal trebuie să fie acoperit cu solvent. Percolarea se efectuează până când se obține masa de tinctură prevăzută în monografia respectivă; se lasă în repaus la temperatura de 5-10°C timp de 6 zile și se filtrează.

Pe o probă filtrată se determină principiile active și dacă este cazul se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

Descriere. Sunt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice componentelor produsului vegetal din care s-au preparat și solventului folosit la extracție. Prin diluare cu apă unele tincturi devin opalescente sau se tulbură.

Conform F.R. X se determină pentru tincturi conținutul în fier, metalele grele, alcoolul, reziduul prin evaporare.

Conservare în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferite de lumină. Tincturile a căror masă este mai mare de 250 g se conservă la temperaturi cuprinse între 8 și 15°C.

Dacă prin păstrare tincturile formează sedimente se folosește lichidul decantat cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

V.2.1. TINCTURI PREVĂZUTE DE F.R. X

TINCTURA ACONITI

Tinctură de omag

Sinonim: tinctură de aconit

Preparare.

Aconiti tuber (V)	10 g
Acidum hydrochloricum 100 g/l	q.s.
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare cu alcool diluat acidulat cu acid clorhidric astfel încât să se obțină 90 g de tinctură. Se dozează alcaloizii și se aduce prin diluare cu alcool diluat la concentrația prevăzută.

Tinctura de omag trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 0,045% și cel mult 0,055% alcaloizi enterosolubili exprimați în aconitină.

Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar, înțepător, toxic.

Se conservă la SEPARANDA.

Are acțiune antitusivă.

TINCTURA ANTICHLERINA

Tinctură anticolerina

Sinonim: tinctură Davilla

Preparare

Tinctura opii	17 g
Extractum Frangulae fluidum	3,4 g
Cinnamomi aetheroleum	1 g
Menthae aetheroleum	5 g
Acidum hydrochloricum dilutum	1 g
Alcoholum	q.s.ad. 100 g

Se amestecă și după 24 de ore se filtrează.

Tinctura anticolerina trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 0,15% și cel mult 0,19% morfină anhidră și cel puțin 5,8% V/m ulei volatil.

Este un lichid limpede, roșu-brun, cu miros aromat și gust arzător.

Se conservă la VENENA.

Este antidiareic, antispastic, analgezic.

TINCTURA AURANTII PERICARPII

Tinctura de coajă de portocale

Preparare

Aurantii pericarpium (III)	20 g
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin macerare conform prevederilor de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g tinctură.

Tinctura de coajă de portocale trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: lichid limpede, galben-brun, cu miros caracteristic și gust slab amar, aromat.

TINCTURA BALSAMI TOLUTANI

Tinctura de balsam de Tolu

Preparare

Balsamum toltanum	20 g
Alcoholum	q.s.

Balsamul de Tolu se lasă în contact cu 80 g alcool timp de 10 zile agitând din când în când. Se filtrează și se completează cu alcool astfel încât să se obțină 100 g tinctură.

Tinctura trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: lichid limpede, galben-brun, cu miros caracteristic și gust slab amar, aromat.

TINCTURA BELLADONNAE

Tinctură de mătrăgună

Sinonim: tinctură de beladonă.

Tinctura de mătrăgună trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 0,027% și cel mult 0,033% alcaloizi totali exprimați în biosciamină.

Preparare

Belladonnae folium (V)	10 g
Acidum hydrochloricum	q.s.
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare conform prevederilor astfel încât să se obțină 90 g de tinctură. Se dozează alcaloizii totali și dacă este necesar tinctura se diluează cu alcool diluat la concentrația prevăzută.

Lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic și gust amar, toxic.

Se păstrează la SEPARANDA.

TINCTURA EUCALYPTI

Tinctură de eucalipt

Tinctura de eucalipt trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Eucalypti folium (III)	20 g
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare conform monografiei de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g de tinctură.

Lichid limpede brun sau verde-brun, cu miros caracteristic și gust amar.

TINCTURA GENTIANAE

Tinctură de ghinjură

Sinonim: tinctură de gențiană

Tinctura de ghinjură trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Gentianae radix (III) 20 g

Alcoholum dilutum q.s.

Se prepară prin percolare conform monografiei de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g de tinctură.

Lichid limpede, galben până la brun, cu miros caracteristic și gust amar.

TINCTURA MENTHAЕ

Tinctură de izmă bună

Sinonim tinctură de mentă

Tinctura de izmă bună trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 5,0% V/m ulei volatil.

Preparare

Menthae folium (III) 5 g

Menthae aetheroleum 5 g

Alcoholum 90° q.s.

Se prepară prin percolare conform monografiei de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g de tinctură.

Lichid limpede, verde, cu miros și gust de mentă.

TINCTURA OPII

Tinctură de opiu

Tinctura de opiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 0,95% și cel mult 1,05% morfină anhidră.

Preparare

Opium pulveratum 11,4 g

Acidum phosphoricum 500g/l 0,17 g

Alcoholum dilutum q.s.

Se prepară prin macerare repetată conform monografiei de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g de tinctură. Umectarea și prima macerare se efectuează cu o porțiune de 40 g alcool diluat acidulat cu 0,17 g acid fosforic 500 g/l. La macerările ulterioare se folosește numai alcool diluat.

Lichid limpede, brun-închis, cu miros caracteristic și gust amar; se amestecă cu apa formând soluții opalescente.

Se păstrează la VENENA.

TINCTURA RATANHIAE

Tinctură de ratania

Tinctura de ratania trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi: conține cel puțin 2,0% taninuri.

Preparare

Ratanhiae radix (IV) 20 g

Alcoholum dilutum q.s.

Se prepară prin percolare conform monografiei de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g de tinctură.

Lichid limpede, roșu-brun, cu miros caracteristic și gust astringent.

TINCTURA VALERIANAE

Tinctură de odolean

Sinonim: tinctură de valeriana

Tinctura de valeriana trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Valerianae rhizoma cum radicibus (III) 20 g

Alcoholum dilutum q.s.

Se prepară prin percolare conform monografiei de la „Tincturae” astfel încât să se obțină 100 g de tinctură.

Lichid limpede, roșu-brun, cu miros și gust caracteristic și reacție slab acidă.

VI. SISTEME DISPERSE COLOIDALE

Un sistem dispers este un sistem fizic alcătuit din două sau mai multe faze care au aceeași stare de agregare sau stări de agregare diferite.

Sistemele dispersate sunt de mai multe tipuri:

- sisteme dispersate moleculare;
- sisteme dispersate eterogene;
- sisteme dispersate mecanice.

În cazul sistemelor dispersate moleculare particulele fazei interne au dimensiuni mai mici de 10^{-7} cm. Sunt soluții adevărate la care particulele fazei interne au dimensiuni apropiate de cele ale mediului de dispersie, și sunt repartizate într-o dezordine statistic omogenă (fiecare ion sau moleculă este înconjurată de moleculele mediului de dispersie).

Sistemele dispersate eterogene sau dispersiile coloidale sunt caracterizate de dimensiuni ale particulelor fazei interne cuprinse între limitele 10^{-5} - 10^{-7} cm.

Sistemele dispersate eterogene sunt foarte importante în Tehnica farmaceutică deoarece substanțele medicamentoase și cele auxiliare pot fi formulate și preparate ca forme farmaceutice care intră în categoria sistemelor dispersate eterogene: soluții coloidale, emulsii, suspensii, aerosoli, spume, unguente, supozitoare.

Sistemele dispersate eterogene sunt alcătuite din cel puțin două faze:

1. Mediul de dispersie sau faza continuă, faza dispersantă, mediu de dispersie, vehicul sau excipient.
2. Faza dispersată sau faza internă, faza discontinuă.

Faza dispersată este divizată sub formă de particule mai mult sau mai puțin omogene în cealaltă fază care reprezintă mediul de dispersie sau de distribuție (faza dispersantă).

VI.1. SOLUȚII COLOIDALE

Soluțiile coloidale sunt sisteme disperse ultramicroeterogene lichide dimensiuni ale particulelor cuprinse între 1-100 μm . Aceste soluții au aspect limpede; sunt transparente sau opalescente funcție de natura substanțelor medicamentoase sau de concentrație.

În funcție de afinitatea sau atracția între cele două faze aceste sisteme se pot clasifica:

1. coloizi liofili;
2. coloizi liofobi.

Coloizii liofili sunt caracterizați prin afinitatea fazei dispersate pentru mediul de dispersie, când se produce o solvatare puternică a particulelor dispersate. Se mai numesc și soli (soluri) când substanțele sunt macromoleculare: de natură proteică, guma arabică, gumă tragacanta, gelatină, pectine, algați, metilceluloza, etc. Solurile sunt sisteme reversibile, care pot fi ușor reconstituite (în cazul în care ar avea loc separarea fazei dispersate de solvent prin desicare sau precipitare) dacă sunt aduse în contact cu mediul de dispersie. În cazul în care afinitatea este pentru apă coloizii se numesc hidrofilii și produsele obținute se numesc hidrosoluri.

Coloizii liofobi apar când faza dispersată are afinitate scăzută sau chiar nulă față de faza dispersantă. Aceste dispersii nu sunt ușor de reconstituit după separarea fazelor, fenomenul fiind ireversibil.

În cazul în care faza dispersantă este apa coloizii se clasifică în:

1. coloizi hidrofobi;
2. coloizi hidrofilii, care pot fi:
 - * micelari sau de asociație
 - * macromoleculari.

VI.1.1. SOLUȚII DE COLOIZI HIDROFOBI

Acești coloizi au atracție scăzută sau chiar nulă față de apă. Soluțiile sunt sensibile față de electroliți, au vâscozitate redusă și nu influențează tensiunea superficială a mediului de dispersie.

PREPARARE

Prepararea acestui tip de soluții urmează regulile generale de la prepararea soluțiilor medicamentoase. Procesul de dizolvare este lent; se folosește metoda „per descensum” prin aducerea substanței la suprafața vehiculului, când au loc următoarele fenomene:

- îmbibarea substanței cu solvent;
- formarea unei soluții saturate și difuziunea de sus în jos a soluției saturate formate (datorită diferenței de densitate între cele două faze lichide și datorită forței de gravitație);
- deplasarea straturilor inferioare de solvent de jos în sus și dizolvarea unor noi cantități de substanță. În final pentru uniformizare soluția va fi agitată ușor.

FILTRARE

Filtrarea acestor soluții se realizează prin materiale filtrant care au porii de dimensiuni mai mari decât dimensiunile particulelor coloidale.

STABILITATE

Stabilitate soluțiilor de coloizi hidrofilii este asigurată de existența unui strat de hidratare realizat de un coloid protector.

Stabilitatea este influențată nefavorabil de:

- concentrație;

- triturarea sau agitarea puternică (produce o spumă abundentă și ruperea filmului coloidal);
- mediul acid sau alcalin;
- adaosul de electroliți (produce coagulare, turbureală, floculare, sedimentare, formare de gel);
- temperatura ridicată;
- timpul îndelungat de păstrare;
- lumina (produce degradare fotochimică).

DESCRIERE

Sunt soluții incolore, opalescente sau colorate. Prezintă miros și gust caracteristic.

CONTROLUL CALITĂȚII

Se determină:

- vâscozitatea și tensiunea superficială după metode oficializate.
- pH-ul prin metode potențiometrice;
- masa totală pe recipient;
- identificarea și dozarea componentelor conform prevederilor FR sau normelor interne.

CONSERVARE

Se realizează în recipiente de sticlă bine închise, la loc răcoros, ferit de lumină. Se prepară la nevoie.

În această categorie se încadrează compuși coloidalii ai argintului.

VI.1.2. SOLUȚII DE COLOIZI HIDROFILI MICELARI

Coloizii hidrofilii micelari sau de asociație sunt alcătuiți din molecule simple, polare care au structură amfifilă și se leagă între ele prin forțe Van der Waals și formează micellele hidrofile. Această organizare în micelle se realizează doar peste o anumită concentrație a substanței care este numită concentrație micelară critică.

Reprezentanții cei mai importanți ai acestei clase sunt substanțele tensioactive (folosite mai ales ca substanțe auxiliare) și coloranții sintetici.

În practica farmaceutică se utilizează două tipuri de coloranți:

- a) coloranți acizi – au în moleculă grupări sulfonice $-\text{SO}_3\text{H}$, hidroxil $-\text{OH}$, carboxil $-\text{COOH}$. Exemple: fluoresceina sodică, iodftaleina, albastru Evans.
- b) coloranții bazici – au în molecula lor grupări amino $-\text{NH}_2$. Exemple: albastru de metilen, metilrosanilina.

Acești coloranți se caracterizează prin structură amfifilă și solubilitate în apă, în timp. Peste concentrația micelară critică se organizează în micelle sferice care sunt constituite dintr-un număr redus de molecule de colorant.

STABILITATEA

Este influențată nefavorabil de:

- lumină, temperatură, timp;
- agenți oxidanți și reducători;
- pH acid sau alcalin.

PREPARARE

Se prepară după regulile generale de la prepararea soluțiilor medicamentoase.

Se lucrează într-un spațiu ferit de curenți de aer, folosind veselă și ustensile destinate numai preparării acestor soluții.

Cântărirea colorantului se face pe tecturi de hârtie cerată. După utilizare talerele balanței și lingurița vor fi curățate cu un tampon de vată îmbibat în alcool.

Dizolvarea se face la temperatura camerei sau prin încălzire când se obțin soluții mai stabile.

Soluțiile se filtrează prin hârtie de filtru, tifon, vată sau filtre speciale.

CONTROLUL CALITĂȚII

Se determină:

- aspectul: soluții limpezi, colorate specific, cu miros și gust caracteristic;
- vâscozitatea și tensiunea superficială sunt reduse;
- pH-ul trebuie să fie cuprins între limitele prevăzute de normele de calitate;
- masa pe recipient, identificarea și determinarea cantitativă a componentelor.

CONSERVARE

Se păstrează în recipiente de sticlă colorate, la loc uscat, la temperaturi de peste 4°C (la temperaturi mai mici separă colorantul).

SOLUȚIA DE LACTAT DE ETACRIDINĂ 1%

Ethacridini lactas	0,10 g
Aqua destillata q. s. ad.	100,00 g

PREPARARE

Rivanolul se dizolvă în 80 g apă distilată încălzită până aproape de fierbere, după care se completează cu apă la 100 g și se filtrează prin vată sau tifon.

OBSERVAȚII

Lactatul de etacridină (sinonim rivanol) este 2-etoxi-6,8-diaminoetacridină. Ionizarea grupelor amino din pozițiile 6 și 9 favorizează acțiunea germicidă a moleculei. Este o pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar. Se solubilizează în apă; este greu solubil în alcool.

Dacă se adaugă soluției de rivanol borax în proporție de 0,05%, acesta are rolul de a stabiliza rivanolul în soluție și de a-i potența acțiunea antiseptică.

În cazul dizolvării la cald se obțin soluții mai stabile decât cele preparate la rece, iar dizolvarea are loc mai rapid. Soluțiile preparate prin dizolvare la rece după un timp devin portocalii și vor prezenta un sediment.

DESCRIERE

Soluție limpede, de culoare galbenă. Prezintă fluorescență verde. Are pH-ul aproximativ 4,5.

CONSERVARE

Recipiente de culoare brună, bine închise. Soluția se păstrează la loc răcoros.

ACȚIUNE

Rivanolul este activ asupra germenilor gram-pozitivi, acțiunea sa fiind puțin influențată de prezența substanțelor organice.

Se folosesc și pansamente îmbibate cu rivanol care eliberează lent colorantul, menținând o activitate bacteriostatică slabă, dar prelungită.

SOLUȚIA DE ALBASTRU DE METILEN 1%

Methylthioninii chloridum	1,00 g
Aqua destillata	100,00 g

PREPARARE

Clorura de tetrametilthioniniu se dizolvă în 80 g apă prin încălzire; se completează la 100 g și se filtrează prin vată sau tifon.

OBSERVAȚII

Albastru de metilen este clorura de tetrametilthioniniu care se prezintă sub forma unor cristale sau pulbere cristalină de culoare verde închis cu luciu metalic, fără miros, cu gust slab amar, fotosensibil. Este puțin solubil în apă (1:50), greu solubil în alcool diluat, insolubil în eter.

La concentrații mici soluțiile sunt relativ stabile. La concentrații mari apar depozite care sunt formate din agregate moleculare, care nu se vor mai dizolva nici la încălzire.

În formulare se poate folosi și glicerol 10%, cu rol umectant și de mărire a vâscozității, care crește aderența de piele și de mucoase.

CONSERVARE

Se păstrează în flacoane de sticlă de culoare brună, la loc răcoros, timp limitat. Se prepară la cerere.

AȚIUNE

Se folosește pentru acțiunea antiseptică, sub formă de aplicații pentru uz extern: pe piele pentru tratamentul arsurilor, pe mucoase pentru badijonaj bucofaringian. Se folosește sub formă injectabilă pentru tratamentul intoxicației cu dioxid de carbon.

VI.1.3. SOLUȚII DE COLOIZI HIDROFILI MACROMOLECULARI

MUCILAGII

Mucilagiile sunt dispersii coloidale de consistență lichidă, vâscoase, obținute prin dispersarea în apă a macromoleculelor cu dimensiunea particulelor cuprinsă în limitele $10^{-5} - 10^{-7}$ cm.

Coloizii hidrofilii macromoleculari sunt combinații formate din macromolecule sau macroioni cu masa moleculară de ordinul $10^3 - 10^6$. Aceștia pot fi ionici, neionici, amfoteri. Au ca unitate structurală monomerul, cu masă moleculară mică; prin polimerizare se obține compusul macromolecular care este caracterizat prin gradul de polimerizare n.

Macromoleculele sunt caracterizate prin:

1. structura lanțului macromolecular;
2. gradul de polimerizare;
3. solubilitatea în apă (în funcție de numărul și natura grupărilor hidrofile, pH-ul soluției, prezența sau absența electroliților);
4. capacitatea de a forma sau nu micelle și combinații complexe.

Macromoleculele pot fi :

(1) naturale: guma arabică, guma tragacantă, alginatii, agar-agar, gelatina, amidonul, pectinele. Au compoziție variabilă (în funcție de proveniență și de modul de recoltare) și conțin enzime.

(2) de semisinteză: derivați de celuloză (metilceluloza, carboximetilceluloza, hidroxiethylceluloza.

(3) de sinteză: alcool polivinilic, polivinilpirolidona.

Macromoleculele de sinteză și într-o măsură mai mică cele de semisinteză prezintă avantajul că au structură chimică și grad de polimerizare cunoscut și constant ceea ce face ca și proprietățile fizico-chimice să fie cunoscute. Cele naturale pot conține enzime (guma arabică), ceea ce duce la descompunerea

macromoleculei (depolimerizare), sau la apariția de incompatibilități la asocierea cu anumite substanțe medicamentoase (reacții de oxidare cu apariția de colorații).

F.R. X nu prevede monografie generală de mucilagii. Acestea se folosesc foarte rar ca atare; se folosesc mai ales ca substanțe auxiliare la obținerea altor forme farmaceutice ca emulsii, suspensii, agenți de îngroșare pentru siropuri, pentru creșterea vâscozității colirelor.

F.R. X prevede patru monografii individuale de mucilagii :

Mucilag de gumă arabică	30 %
Mucilag de gumă tragacanta	2,5 %
Mucilag de metilceluloză	2 %
Mucilag de carboximetilceluloză sodică	2 %

PREPARARE

- 1) preparare prin dispersare în apă sau în soluție de nipaesteri;
- 2) preparare prin extracție din produse vegetale.

1). dispersarea se face la rece sau la cald în funcție de proprietățile fizice și chimice ale macromoleculelor și are loc de obicei în timp. Este precedată de imbibare când moleculele de solvent (apă) sunt adsorbite în cantități mari de către macromolecule, fenomen care duce la o creștere considerabilă a volumului polimerului. Ulterior moleculele hidratate (solvate) se rup din polimer și pătrund în dizolvant până la obținerea unui lichid cu aspect omogen.

2). prepararea mucilagiilor direct din produse vegetale se face prin extracție cu apă la rece sau la cald (macerare, digestie); exemplu: mucilagul de semințe de in, de rădăcină de altea.

CONSERVARE

Mucilagiile obținute din produse de semisinteză nu sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor, dar prezența anumitor impurități poate favoriza dezvoltarea acestora, determinând apoi scăderea vâscozității mucilagului.

Mucilagiile obținute din produse naturale, spre deosebire de primele, constituie medii favorabile dezvoltării microorganismelor, de aceea se recomandă la obținerea mucilagiilor folosirea agenților antimicrobieni, cei mai utilizați fiind nipaesterii în raportul nipagin:nipasol = 3:1 și în concentrație de 1 %.

Se păstrează în flacoane bine închise, la loc răcoros.

MUCILAGO GUMMI ARABICI 30 % (F.R. X)

Mucilag de gumă arabică 30 %

Gummi arabicum	30 g
Methylis parahydroxybenzoas	75 mg
Propylis parahydroxybenzoas	25 mg
Aqua destillata	q. s. ad 100 g

Guma arabică se obține prin exudația naturală sau provocată prin incizia ramurilor și trunchiului arborelui *Acacia Senegal* și a altor specii de *Acacia* (*Mimosaceae*). Are structură polizaharidică fiind alcătuită din unități de ramnoză, arabinoză, galactoză, acid glucuronic sub formă de săruri de calciu, magneziu, potasiu. Conține enzime mai ales oxidaze și peroxidaze; aceste enzime pot fi îndepărtate prin deenzimare când apare sortul de gumă arabică deenzimată. F.R. X prevede ambele sorturi de gumă arabică: GUMMI ARABICUM și GUMMI ARABICUM DESENYMATUM.

Sinonim: *Acaciae gummi*.

PREPARARE

1. Pornind de la guma arabică nedeenzimată: fragmentele de gumă arabică se spală până când apele de spălare rămân limpezi. Separat se prepară soluția de

-nipaesteri prin dizolvare la cald. Fragmentele de gumă arabică spălate se aduc într-un săculeț de tifon care se scufundă în soluția de nipaesteri răcită în prealabil. După dizolvare dispersia coloidală se aduce într-un flacon de cel mult 100 ml și se ține în baia de apă la fierbere 1 oră.

2. Pornind de la guma arabică deenzimată: pulberea de gumă arabică se triturează la mojar cu 0,5 părți alcool pentru o parte gumă arabică; se adaugă treptat soluția de nipaesteri triturând energic; mucilagul obținut se trece cantitativ în flacon și se completează cu soluția de nipaesteri la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid ușor opalescent, vâscos, gălbui, fără miros, cu gust fad mucilaginos.

OBSERVAȚII

Guma arabică este o substanță anionactivă, parțial solubilă în apă în timp. Guma arabică se prezintă sub formă de fragmente alb-gălbui sau galbene care se obțin prin uscarea la aer a produselor de exudație; guma arabică deenzimată se prezintă sub formă de pulbere fină albă sau slab gălbuie. Deenzimarea se realizează prin încălzirea pe baia de apă la fierbere timp de 30 minute a unei soluții de gumă arabică în apă în raport 1:2, apoi aducerea la sicitate la 60 grade sub presiune redusă, în baia de apă (astfel se inactivează enzimele conținute în guma arabică, enzime care pot determina incompatibilități la asocierea mucilagului cu substanțe medicamentoase ca de exemplu: aminofilina, aminofenazona, fenol).

Pulberea de gumă arabică deenzimată se umectează cu alcool pentru îndepărtarea aerului adsorbit la suprafața particulelor și pentru favorizarea îmbibării și, apoi, dispersării în apă. Pentru umectare se mai poate folosi glicerolul sau propilenglicolul în proporție de 0,5 p : 1 p gumă arabică.

ÎNTREBUINȚĂRI

Mucilagul nu se folosește pentru preparatele de uz extern datorită senzației neplăcute la aplicarea pe piele (lipicios). Se folosește ca agent de dispersie la

prepararea suspensiilor și emulsiilor, pentru corectarea gustului unor medicamente și pentru influențarea vitezei de cedare a medicamentelor.

CONSERVARE

Mucilagul de gumă arabică este obținut dintr-un produs natural și constituie un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor, motiv pentru care la preparare se folosește amestecul de nipaesteri în concentrație 1 %.

Se preferă prepararea ex-tempore a soluției de nipaesteri în locul folosirii soluției conservante.

F.R. X recomandă păstrarea mucilagului în recipiente de capacitate mică, bine închise, la loc răcoros, ferit de lumină.

MUCILAGO GUMMI ARABICI DILUTUS (F.R. IX)

Mucilag de gumă arabică diluat

Mucilago gummi arabici 30 %	20 g
Sirupus aurantiorum	20 g
Solutio conservans	q. s. ad. 100 g

Sinonime: julep gumos, potio gumosa.

PREPARARE

În flacon tarat se cântărește mucilagul de gumă arabică 30%, peste care se adaugă siropul de portocale. Se completează cu soluție conservantă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid vâscos de culoare galbenă, gust dulce, miros de coji de portocale.

OBSERVAȚII

La preparare se poate porni și de la guma arabică deenzimată (6 g), care se riturează cu siropul portocale și apoi se adaugă treptat soluția conservantă.

ÎNTEBUIȚĂRI

Se folosește la obținerea suspensiilor, pentru dispersarea unor substanțe insolubile (terpinhidrat), pentru diminuarea acțiunii iritante a anumitor substanțe asupra mucoasei gastrice (cloral hidrat).

CONSERVARE

Se prepară la nevoie, folosind soluție conservantă. Dacă preparatul conservat prezintă modificări ale aspectului, gustului sau mirosului acesta nu se mai folosește.

MUCILAGO METHYLCELLULOSI 2 % (F.R. X)

Mucilag de metilceluloză 2 %

Methylcellulosum	2 g
Glycerolum	10 g
Methylis parahydroxybenzoas	75 mg
Propylis parahydroxybenzoas	25 mg
Aqua destillata	q. s. ad. 100 g

PREPARARE

Se dizolvă nipașterii în aproximativ 85 g apă la 80-90°C; metilceluloza se aduce treptat peste soluția caldă de nipașteri. Se agită circa 10 minute și dispersia obținută se ține aproximativ 40 minute în baia de gheață. Se adaugă glicerina, se

completează cu apă la masa prevăzută. Se agită pentru omogenizare, evitând încorporarea aerului.

DESCRIERE

Lichid limpede sau slab opalescent, incolor sau slab gălbui; vâscos, gust mucilaginos, fără miros.

OBSERVAȚII

Metilceluloza este derivat de semisinteză al celulozei și este o macromoleculă neionogenă. Îmbibarea cu apă a metilcelulozei se realizează la cald; încălzirea prelungită sau temperatura prea ridicată pot duce la precipitarea metilcelulozei. După îmbibare, dispersarea în apă se realizează la rece. Glicerina nu este folosită ca agent de umectare, ci se folosește pentru obținerea mucilagului vâscos și aderent.

Cu toate că metilceluloza nu este mediu favorabil dezvoltării microorganismelor, dar prezența acestora determinând scăderea vâscozității mucilagului, se folosește amestecul de nipașteri ca agent antimicrobian.

ÎNTEBUIȚĂRI

Mucilagul de metilceluloză se folosește la prepararea emulsiilor, suspensiilor, la obținerea siropurilor pentru diabetici, ca agent de vâscozitate pentru colire.

CONSERVARE

F.R. X prevede ca mucilagul de metilceluloză să se păstreze în recipiente bine închise.

MUCILAGO CARBOXYMETHYLCELLULOSI

NATRICI 2% (F.R. X)

Mucilag de carboximetilceluloză sodică 2%

Carboxymethylcellulosum natricum	2 g
Alcoholum	10 g
Methylis parahydroxybenzoas	75 mg
Propylis parahydroxybenzoas	25 mg
Aqua destillata q. s. ad.	100 g

PREPARARE

În aproximativ 80 g apă încălzită la 60–70°C se adaugă treptat carboximetilceluloza sodică (C.M.C. Na) sub agitare. După completa dispersare a C.M.C. Na se adaugă soluția alcoolică de nipaesteri și se completează cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Mucilag limpede sau cel puțin slab opalescent, incolor sau slab gălbui, fără miros, cu gust slab mucilaginos.

OBSERVAȚII

C.M.C. Na, derivat de semisinteză al celulozei, este o macromoleculă anionică a cărei dispersare în apă este favorizată de temperatura ridicată. Alcoolul este folosit ca solvent pentru nipaesteri. Agitarea dispersiei se face cu grijă pentru a evita încorporarea aerului.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește la prepararea emulsiilor, suspensiilor, siropurilor pentru diabetici.

CONSERVARE

F.R. X recomandă păstrarea în flacoane bine închise, la loc răcoros.

C.M.C. Na nu favorizează dezvoltarea microorganismelor, dar poate conține impurități ce pot deveni medii prielnice pentru acestea, din acest motiv se folosește amestecul de nipaesteri.

MUCILAGO TRAGACANTHAE 2,5 % (F.R. X)

Mucilag de tragacanta 2,5 %

Tragacantha	2,5 g
Glycerolum	5 g
Alcoholum	5 g
Methylis parahydroxybenzoas	75 mg
Propylis parahydroxybenzoas	25 mg
Aqua destillata q. s. ad.	100 g

PREPARARE

Se umectează la mojar pulberea de tragacanta cu amestecul de glicerol și alcool. Separat se dizolvă nipaesterii în aproximativ 80 g de apă încălzită la 80–90°C. Soluția caldă se aduce dintr-o dată peste tragacanta la mojar. Se triturează energic până la obținerea unui lichid vâscos cu aspect omogen. Se trece cantitativ în flacon și se completează cu apă la masa prevăzută.

OBSERVAȚII

Guma tragacanta este o substanță anionactivă, care se obține prin exudația naturală sau provocată prin incizia ramurilor și trunchiului unor specii de *Astragalus*. Conține două componente principale: tragacantina și basorina. Tragacantina este prezentă în proporție de aproximativ 20–40% și are structură filiformă și masa moleculară de circa 10 000, fiind solubilă în apă. Basorina este prezentă în proporție de 50–60%, are structură ramificată și în prezența apei formează o rețea în ochiurile căreia se află soluția de tragacantina.

Datorită prezenței basorinei, guma tragacanta formează mucilagii la concentrații mult mai mici decât guma arabică; la concentrații mai mari de 5% se obțin geluri. Amestecul de glicerina și alcool se folosește pentru umectare, favorizând îmbibarea și apoi dispersarea macromoleculelor în soluția de nipaesteri. Temperatura ridicată favorizează dispersarea gumei în apă.

Guma tragacanta nu conține enzime.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, la loc răcoros, în flacoane de cel mult 100 ml, ferit de lumină.

MUCILAG DE ALCOOL POLIVINILIC

Polyvinilalcoholum	5 g
Glycerolum	5 g
Aqua destillata	q. s. ad. 100 g

Alcoolul polivinilic este o macromoleculă sintetică neionogenă care la concentrații 2–10% duce la obținerea de mucilagii; peste concentrații de 10% se formează geluri.

PREPARARE

Alcoolul polivinilic (A.P.V.), se triturează la mojar cu glicerolul, se adaugă apa distilată încălzită la 80–90°C (se poate folosi soluția conservantă). Dispersia obținută se trece cantitativ într-un flacon, se menține pe baia de apă până la obținerea unui lichid cu aspect omogen. Se completează la masa prevăzută cu apă.

DESCRIERE

Lichid vâcos, slab opalescent, incolor sau slab gălbui, fără miros cu gust mucilaginos.

OBSERVAȚII

Temperatura ridicată favorizează dispersarea A.P.V., dar încălzirea pe sită la temperaturi prea mari sau încălzirea prelungită poate să ducă la scăderea vâscozității mucilagului (de aceea se încălzește pe baia de apă). Glicerina influențează în sens pozitiv solubilitatea în apă a A.P.V.

A.P.V. nu favorizează dezvoltarea microorganismelor, dar în unele cazuri acestea pot să se dezvolte datorită apei folosite la preparare; se recomandă folosirea de agenți antimicrobieni (înlocuirea apei cu soluție conservantă sau adaus de soluție de borat de fenilmercur 0,2% în raportul de 2 g soluție pentru 100g mucilag).

ÎNTEBUIȚĂRI

Mucilagul de A.P.V. se folosește la prepararea medicamentelor oftalmice: substituenți ai lacrimilor, adeziv pentru lentilele de contact; stabilizant pentru emulsii și suspensii, pentru obținerea unguentelor medicamentoase sau de protecție.

CONSERVARE

Flacoane bine închise, la loc răcoros.

MUCILAG DE HIDROXIETILCELULOZĂ 8 %

Hidroxietilceluloza 8 g
Soluție conservantă la 100 g

Hidroxietilceluloza (H.E.C.) este un eter al celulozei în care există grupe hidroxietil legate la ciclurile celulozei, în moleculă sunt și lanțuri laterale polioxietilenice. Este o macromoleculă de semisinteză neionogenă.

PREPARARE

H.E.C. se adaugă în mici porțiuni sub agitare peste soluția conservantă; dispersia se menține trei zile în flacon închis, agitând din când în când.

DESCRIERE

Lichid vâscos, incolor sau slab gălbui, cu miros și gust abia perceptibile.

OBSERVAȚII

H.E.C. se dispersează în apă la temperatura camerei; la temperaturi crescute vâscozitatea mucilagului scade datorită depolimerizării. Pentru a scurta timpul de preparare se poate proceda astfel: se pune H.E.C. la înbibat cu soluție conservantă timp de câteva minute, apoi amestecul se supune agitării mecanice până la obținerea unui lichid limpede. Dezavantajul acestei metode constă în incorporarea unei cantități mari de aer în timpul agitării mecanice.

H.E.C. nu favorizează dezvoltarea microorganismelor.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește la prepararea suspensiilor și emulsiilor.

CONSERVARE

Se păstrează în flacoane bine închise, la loc răcoros.

VII. EMULSIONES

Emulsii

Emulsiile sunt preparate farmaceutice lichide, mai mult sau mai puțin vâscoase, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor emulgatori și destinate administrării interne sau externe.

Emulsiile pot fi: emulsii ulei în apă și emulsii apă în ulei.

Emulsiile în compoziția cărora intră săpunuri și alte substanțe cu acțiune emolientă, analgezică sau revulsivă și care sunt destinate administrării pe piele se numesc linimente.

PREPARARE

Emulgatorul se dizolvă în faza externă și în aceasta se dispersează printr-o metodă adecvată faza internă. Emulsia se completează cu faza externă la masa prevăzută (m/m). În fiecare din cele două faze se pot dizolva una sau mai multe substanțe active.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (stabilizanți, agenți pentru creșterea vâscozității, conservanți antimicrobieni potriviți). Emulsiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului și mirosului.

DESCRIERE

Emulsiile au aspect lăptos și omogen. Culoarea, mirosul și gustul sunt caracteristice componentelor. Diluate cu faza externă în proporție de 1:10, emulsiile trebuie să rămână omogene (examine cu lupa 4,5x).

MASA TOTALĂ PE RECIPIENT

Se stabilește prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de valoarea declarată pe recipient se admit abaterile procentuale din tabelul următor:

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
până la 25 g	± 5%
25 g până la 50 g	± 3%
50 g până la 500 g	± 2%

DOZARE

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă.

Componentele unei emulsii sunt:

1. faza internă (faza dispersată) sau faza discontinuă este alcătuită din picături cu dimensiuni cuprinse între 0,1–10 μm până la 50 μm în cazul emulsiilor preparate la mojar.

2. faza externă (mediul de dispersie) sau faza continuă a sistemului eterogen.

3. emulgatorul care este reprezentat de o substanță sau de un amestec de substanțe și se folosește cu scopul de a realiza un sistem stabil.

Emulsiile pot fi: a) de tip U/A, la care faza internă este uleioasă iar cea externă este apoasă;

b) de tip A/U, la care faza internă este apoasă iar cea externă este uleioasă;

În cele două faze se pot adăuga și alte substanțe active, de exemplu:

- substanțe solubile în ulei: camfor, mentol, anestezină;
- substanțe solubile în apă: acid boric, ihtiol,

- substanțe insolubile în apă sau în ulei: talc, oxid de zinc; în aceste două cazuri se obțin sisteme polifazice de tipul emulsie-suspensie. Acestea sunt cazuri care apar la linimentele prescrise în rețetele magistrale.

Emulgatorii folosii se clasifică în funcție de modul de obținere în:

- 1) substanțe naturale: gumele, lecitina, lanolina;
- 2) substanțe de semisinteză: derivații celulozei;
- 3) substanțe de sinteză: alcool polivinilic, tween-uri, span-uri.

Mecanismul de acțiune al emulgatorilor este complex, ei putând acționa prin:

- a) reducerea tensiunii interfaciale;
- b) formarea unui film în jurul picăturilor fazei interne;
- c) conferirea de sarcini electrice picăturilor fazei interne;
- d) creșterea vâscozității fazei externe.

a) La dispersarea unui lichid în alt lichid nemiscibil cu primul, suprafața de contact între cele două faze crește, crescând și energia liberă interfacială, ceea ce duce la scăderea stabilității sistemului. Substanțele ce scad tensiunea interfacială determină și o scădere a energiei libere interfaciale și stabilizează sistemul. De exemplu: substanțele tensioactive, tween-uri, span-uri, metilceluloza, alcoolul polivinilic.

b) Emulgatorul formează un film în jurul picăturilor fazei interne, film ce trebuie să fie stabil, elastic și să aibă capacitate de regenerare. Acest film împiedică unirea picăturilor fazei interne și poate fi monomolecular, multimolecular, sau alcătuit din particule solide fin pulverizate.

Săpunurile monovalente, divalente și trivalente formează filme monomoleculare, tipul de emulsie rezultat depinzând de tipul de emulgator. A apărut astfel teoria-penei conform căreia săpunurile monovalente (exemplu cele de sodiu) se orientează cu partea hidrofilă la exterior și cu cea hidrofobă la interior, obținându-se astfel emulsii de tipul U/A, conform acestei teorii săpunurile divalente (ex. cele de calciu) se orientează cu partea hidrofilă la interior și cu cea hidrofobă la exterior și se obțin astfel emulsiile de tipul A/U.

Coloizii hidrofilii formează la suprafața picăturilor fazei interne filme multimoleculare ce împiedică unirea picăturilor. Ex.: guma arabică, guma tragacanta, derivații de celuloză, alcoolul polivinilic.

Substanțele solide fin pulverizate care sunt umețate și de apă și de ulei se adună la interfața apă-ulei și formează filme la suprafața picăturilor fazei interne. Lichidul care le umețează preferențial devine fază externă. Hidroxidul de magneziu, hidroxidul de aluminiu, bentonitele, veșegumul sunt umețate preferențial de apă și sunt emulgatori de tipul U/A; cărbunele, talcul sunt umețate preferențial de ulei și stabilizează emulsiile de tipul A/U.

c) Emulgatorii ionogeni conferă sarcini electrice de același fel picăturilor fazei interne, acestea se resping și astfel este asigurată stabilitatea emulsiei. Ex.: guma arabică, carboximetilceluloza sodică.

d) Creșterea vâscozității fazei externe scade posibilitatea de deplasare a picăturilor fazei interne și deci scade posibilitatea unirii lor; ex.: guma arabică, tragacanta, derivații de celuloză.

Emulgatorii se mai clasifică în emulgatori primari (emulgatori adevărați sau propriu-ziși) cei care pot stabili singuri o emulsie ex. guma arabică) și emulgatori secundari (pseudoemulgatori sau cvasiemulgatori) care se folosesc numai în asociere cu emulgatorii primari pentru a stabili o emulsie; ex.: guma tragacanta.

Tipul unei emulsii este dat de natura emulgatorului în principal și într-o măsură mică măsură de temperatura de lucru și de raportul volumetric al fazelor.

Emulgatorul trebuie să aibă afinitate pentru ambele faze pentru a se concentra la interfață, faza pentru care are afinitate mai mare devine fază externă. Dacă emulgatorul are afinitate prea mare pentru una din faze nu se mai concentrează la interfață ci se dizolvă sau dispersează în faza respectivă și astfel nu se mai obține o emulsie stabilă.

F.R. X prevede la capitolul **EMULSIONES** doar monografie de generalități, nefiind prevăzute monografii individuale.

VII.1. EMULSII DE UZ INTERN

Conform F.R. X sunt admise ca emulsii de uz intern numai emulsiile de tipul U/A.

Avantajele folosirii emulsiilor în comparație cu soluțiile uleioase corespunzătoare sunt următoarele: mascarea gustului neplăcut al substanțelor medicamentoase liposolubile prin folosirea de edulcoranți și aromatizanți în faza externă; biodisponibilitate superioară soluțiilor uleioase datorită suprafeței de contact mult mai mare cu tubul digestiv; prezența substanțelor hidrofile și lipofile în același preparat: faza apoasă poate fi apa sau o soluție apoasă de substanțe medicamentoase sau o soluție extractivă apoasă iar faza uleioasă este reprezentată de un ulei care poate fi de ricin sau de parafină sau o soluție uleioasă de vitamine liposolubile, de timol, de camfor sau de mentol.

—EMULSIO ULEIOSA (F.R. X)

Emulsie uleioasă

Helianthi oleum	10 g
Gummi arabicum desenzymatum	5 g
Aqua destillata	q. s. ad. 100 g

PREPARARE

Conform F.R. X emulsia uleioasă se prepară prin triturarea la mojar a 10 părți ulei de floarea-soarelui cu 5 părți gumă arabică deenzimată pulverizată și 7,5 părți apă. Se obține emulsia primară la care se adaugă treptat și în porțiuni mici apă până la 100 g.

Cantitățile necesare pentru prepararea emulsiei primare sunt:

1 parte emulgator

2 părți ulei

$$1,5 \text{ părți apă } 1,5 = \frac{1+2}{2}$$

În cazul emulsiei uleioase, emulsia primară se obține din 5 g gumă arabică, 10 g ulei de floarea-soarelui și 7,5 g apă.

Metoda gumei uscate numită și metoda suspensiei sau metoda continentală: guma arabică se pulverizează la mojar, se adaugă uleiul de floarea-soarelui și se triturează ușor. Se adaugă dintr-o dată cantitatea de apă necesară preparării emulsiei primare și se triturează energic până la obținerea emulsiei primare; aceasta se diluează treptat cu restul de apă adus în mici porțiuni și sub triturare continuă și se completează la masa prevăzută cu apă.

Metoda gumei umede numită și metoda soluției sau metoda engleză: guma arabică se pulverizează la mojar, se adaugă apa necesară obținerii emulsiei primare și se triturează până la obținerea unui mucilag cu aspect omogen. Uleiul de floarea-soarelui se adaugă treptat în mici porțiuni sub triturare continuă, triturarea continuându-se până la obținerea emulsiei primare. Aceasta se diluează apoi treptat cu restul de apă.

DESCRIERE

Lichid lăptos, omogen, miscibil cu apa.

OBSERVAȚII

Emulsia primară este o emulsie concentrată, vâscoasă, albă care la triturare scoate un sunet caracteristic. Pentru a obține o emulsie stabilă este obligatorie obținerea emulsiei primare care apoi se diluează treptat cu restul fazei externe.

În metoda gumei uscate emulsia primară obținută este de tip A/U iar la adăugarea restului de apă are loc inversarea tipului de emulsie care devine de tipul U/A (guma arabică este insolubilă în ulei de floarea-soarelui). În cazul acestei

metode triturarea gumei arabice cu ulei se face ușor pentru a realiza dispersarea gumei împiedicând aglomerarea acesteia; o triturare energetică determină acoperirea particulelor de gumă arabică cu un film lipidic, care va împiedica apoi obținerea emulsiei primare.

La prepararea prin metoda gumei umede emulsia primară este de tipul U/A și la diluare nu se schimbă tipul de emulsie, emulsia finală fiind tot de tipul U/A.

Fiind folosit un emulgator natura este favorizată dezvoltarea microorganismelor, pentru prevenire se pot adăuga în faza apoasă conservanți antimicrobieni

REGULI DE CARE SE ȚINE SEAMA LA PREPARAREA EMULSIILOR:

- ustensilele să fie curate și uscate;
- mojarul folosit să fie poros, cu pereți aproape verticali;
- pistilul trebuie să aibă baza plată pentru a asigura o suprafață mare de forfecare;
- se triturează într-un singur sens pe tot parcursul operațiunii de preparare;
- respectarea cantităților folosite la prepararea emulsiei primare și a modului de lucru;
- emulsia primară se diluează treptat cu faza externă (o diluare rapidă ar duce la obținerea unei emulsii instabile)

ÎNTREBUNȚĂRI

Nu se folosește ca atare; se folosește la obținerea emulsiilor de uz intern pentru că în faza uleioasă se pot dizolva o serie de substanțe medicamentoase liposolubile a căror administrare pe cale orală ca atare ar fi neplăcută.

CONSERVARE

Conform F.R. X se păstrează în recipiente bine închise, la loc răcoros.

EMULSIE DE BROMOFORM

Rp. Bromoformii	1 g.
Natrii benzoatis	2 g
Sirupi simplicis	10 g
Aquae	q. s. ad. 100 g

M. f. emulsio

D. S. intern 3 lingurițe pe zi pentru un copil de 10 ani.

Dozele maxime admise la administrarea bromoformului pe cale orală sunt pentru un adult de 0,5 g pentru o dată și de 1,5 g pentru 24 de ore.

Doza care se poate administra unui copil se calculează în funcție de vârsta acestuia și de doza care se poate administra adultului:

$$D_c = D_a \times \frac{A}{A+12}$$

D_c = doza copilului

D_a = doza adultului

A = vârsta copilului în ani

Prin calcul se obțin dozele maxime admise pentru copil de 10 ani la administrarea de bromoform de 0,227 g respectiv de 0,681 g.

Emulsia se administrează cu lingurița, deci se administrează 5 g o dată și 15 g în 24 de ore; fiind o emulsie de uz intern trebuie verificate dozele:

$$\begin{array}{l} 5 \text{ g} \dots\dots\dots 0,227 \text{ g} \\ 100 \text{ g} \dots\dots\dots x \\ x = 4,54 \text{ g} \end{array}$$

3 x 5 g 0,681 g

100 g y

$$y = 4,54 \text{ g}$$

Se constată că dozele maxime nu sunt depășite.

Bromoformul are densitatea mare (aproximativ 2,8) și datorită diferenței mari între valoarea acestuia și valoarea densității apei s-ar obține o emulsie instabilă, motiv pentru care se recurge la amestecarea bromoformului cu ulei de floarea-soarelui (care are densitatea mai mică decât a apei) în raport de 1:5. În acest caz faza uleioasă va fi de 6 g (1 g bromoform plus 5 g de ulei); trebuie adăugat un emulgator care va fi luat la jumătate față de faza uleioasă adică 3 g, iar pentru prepararea emulsiei primare mai sunt necesare 4,5 g apă. Se adnotează rețeta cu modificările făcute.

Rp. Bromoformii	1 g
Natrii benzoatis	2 g
Sirupi simplicis	10 g
Aquae	q. s. ad. 100 g
Helianthi olei	5 g
Gummi arabici	3 g

M. f. emulsio

D. S. intern 3 lingurițe pe zi pentru un copil de 10 ani.

PREPARARE

Metoda gumei uscate. Se cântăresc 5 g ulei de floarea-soarelui în capsula de porțelan, se adaugă 1 g de bromoform în picături (1 g = 41 picături F.R. IX) și se amestecă pentru omogenizare. În mojar uscat se pulverizează guma arabică, se adaugă faza uleioasă și se triturează ușor; se adaugă apa necesară preparării emulsiei primare dintr-o dată și se triturează energic până la obținerea emulsiei primare care se diluează cu aproximativ 60 g apă adăugați treptat și sub continuă

agitare. Se trece cantitativ în flaconul de expediție în care se cântărise siropul simplu și peste care se va adăuga și soluția obținută prin dizolvarea benzoatului de sodiu într-o cantitate mică de apă. Se va completa cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid lăptos, omogen, cu miros de bromoform, cu gust dulceag.

OBSERVAȚII

Bromoformul este lichid limpede, incolor, cu miros caracteristic, volatil, cu densitate relativă aproximativ 2,8; solubilitatea sa în apă este de 1:250 motiv pentru care nu se poate prepara o soluție apoasă și este necesară obținerea unei emulsii. Pentru a scădea densitatea bromoformului acesta se amestecă cu ulei de floarea-soarelui în raport de 1:4 sau de 1:5.

Benzoatul de sodiu este solubil în apă 1:2.

Guma arabică acționează ca emulgator prin formarea unui film multimolecular în jurul picăturilor fazei interne, prin conferirea de sarcini electrice acestor picături precum și prin creșterea vâscozității fazei externe.

ÎNTREBUNȚĂRI

Emulsia de bromoform în concentrație 0,5–2% se folosește pentru acțiunea antitusivă.

CONSERVARE

Flacoane bine închise, loc răcoros.

Se prepară la cerere fiind stabilă 5 – 10 zile. Se eliberează în flacoane de capacitate mai mare, pe eticheta cărora se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

EMULSIE DE TIMOL

Rp. Thymoli	2 g
Sirupi Aurantii	10 g
Aquae q. s. ad.	100 g

M. f. emulsio

D. S. intern după aviz.

Timolul este o substanță solidă, solubilă în apă 1:1000 (foarte greu solubilă), solubilă în ulei 1:2 (ușor solubilă); timolul se va dizolva în cantitate dublă de ulei de floarea-soarelui. Pentru 2 g de timol sunt necesare 4 g de ulei, dar în timp timolul poate recrystaliza și din această cauză se va lua un mic exces de ulei, raportul folosit fiind de 1:3. În acest caz faza uleioasă va avea $2 + 6 = 8$ g, iar emulgatorul se va lua la jumătate de cantitate față de aceasta (se folosesc 4 g de gumă arabică), se adnotează rețeta cu modificările făcute. Apa necesară preparării emulsiei primare va fi de 6 g.

Rp. Thymoli	2 g
Sirupi Aurantii	10 g
Aquae q. s. ad.	100 g
<i>Helianthi oleum</i>	6 g
<i>Gummi arabici</i>	4 g

M. f. emulsio

D. S. intern după aviz

PREPARARE

Metoda gumei uscate. Se pulverizează timolul la mojar, se adaugă uleiul și se triturează până la dizolvarea timolului. În alt mojar se pulverizează guma

arabică, se adaugă soluția uleioasă de timol și se triturează ușor. Se adaugă apa necesară preparării emulsiei primare și se triturează energic până la obținerea emulsiei primare care se diluează treptat cu cea mai mare parte din apă. În flaconul de expediție se cântărește siropul de coji de portocale, se adaugă cantitativ emulsia preparată la mojar și se completează cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid lăptos omogen, cu miros de timol și de coji de portocale, cu gust dulceag.

OBSERVAȚII

Se folosește o cantitate ceva mai mare de ulei pentru dizolvarea timolului pentru a evita recrystalizarea acestuia din soluție în timp.

Timolul pulverizat nu se adună din mojar cu ajutorul unei cartele pentru că s-ar pierde o cantitate mare de substanță. Se poate aduce guma arabică peste soluția uleioasă și se va tritura ușor.

Este preferată folosirea metodei gumei uscate, dar se poate folosi și metoda gumei umede.

Este posibilă și folosirea altor emulgatori în cantitățile corespunzătoare.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea antihelmintică; se administrează în două prize la interval de 30 minute dimineata timp de 6-7 zile, în ziua a 3-a și în ultima zi se administrează un purgativ salin.

CONSERVARE

Se prepară la cerere; se păstrează în flacoane bine închise la loc răcoros. Se eliberează în flacoane de capacitate mai mare pe eticheta cărora se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

EMULSIE DE ULEI DE RICIN

Rp. Olei Ricini	30 g
Aetherolei Menthae	III guttae
Sirupi simplicis	10 g
Aquae q. s. ad.	100 g
M. f. emulsio	
D. S. intern	

Emulsiile de uz intern sunt stabile la o concentrație de 6–10% în faza uleioasă. Această emulsie de ulei de ricin conține 30 % fază uleioasă și dacă s-ar folosi 15 g gumă arabică emulsia obținută ar fi prea vâscoasă. Deoarece și uleiul de ricin este un lichid vâscos. În acest caz emulgatorul se folosește în proporție de 1:5 față de cantitatea de fază uleioasă. Pentru obținerea emulsiei primare sunt necesare: ulei de ricin 30 g, emulgator (guma arabică deenzimată) 6 g și apă distilată 18 g.

Pentru emulsiile concentrate de tipul U/A se preferă metoda gumei umede.

Rp. Olei Ricini	30 g
Aetherolei Menthae	III guttae
Sirupi simplicis	10 g
Gummi arabici	6 g
Aquae q. s. ad.	100 g
M. f. emulsio	
D. S. intern	

PREPARARE

Se triturează guma arabică la mojar cu o mică porțiune de apă distilată până la obținerea unei dispersii omogene, apoi se adaugă restul de apă necesar obținerii emulsiei primare (în total 18 g), și se triturează până la obținerea unui mucilag cu aspect omogen.

Uleiul de ricin se adaugă treptat în mici porțiuni și se triturează până la obținerea emulsiei primare care se va dilua cu restul de apă treptat. În flaconul de expediție se cântărește siropul simplu și peste acesta se aduce cantitativ emulsia preparată la mojar. Se completează cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid lăptos cu aspect omogen, vâscos, cu gust dulceag.

OBSERVAȚII

Uleiul de ricin se obține prin presarea la rece a semințelor plantei Ricinus communis fam. Euphorbiaceae; este un lichid vâscos incolor cu o densitate relativă mai mare decât a uleiului de floarea-soarelui și mai mică decât a apei.

Pentru aromatizare se poate folosi uleiul de mentă care se amestecă cu uleiul de ricin; se mai pot folosi și alți aromatizanți (vanilina) și edulcoranți solubili în apă (zaharina sodică).

ÎNTREBUNȚĂRI

În constipația acută datorită acțiunii sale purgative, uleiul de ricin fiind un purgativ de contact. Dozele sunt de 30 g ulei de ricin pentru adulți și de 1–15 g pentru copii.

CONSERVARE

Se prepară la cerere; se păstrează în flacoane bine închise la loc răcoros. Se eliberează în flacoane de capacitate mai mare pe eticheta cărora se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

EMULSIE DE ULEI DE PARAFINĂ

Rp: Paraffini liquidi	30 g
Saccharini natrici	0,01 g
Aetherolei Menthae	0,03 g
Mucilago hydroxyethylcellulosi 8 %	20 g
Aquae q. s. ad.	100 g

M. f. emulsio

D. S. intern pt. adulți 1/2–1 linguriță seara înainte de culcare

PREPARARE

Se cântărește mucilagul de hidroxietilceluloză în capsulă și se aduce cantitativ la mojar; se adaugă parafina lichidă în mici porțiuni și sub triturare continuă. Emulsia obținută se diluează cu o mare parte din apa rămasă (circa 45 g). Separat se prepară o soluție de zaharină sodică 1% și o soluție alcoolică de ulei volatil de mentă 10%. Ambele soluții se aduc peste emulsia preparată anterior și se completează cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid lăptos, omogen, gust dulceag și miros de mentă.

OBSERVAȚII

Emulgatorul folosit este hidroxietilceluloza. Faza uleioasă este reprezentată de parafina lichidă în concentrație de 30%. La prepararea acestei emulsii se preferă folosirea ca metodă de preparare a metodei gumei umede.

Se preferă adausul de edulcoranți și aromatizanți în faza apoasă pentru a masca mai bine gustul și mirosul fazei interne.

ÎNTREBUNȚĂRI

Are acțiune laxativă fiind un laxativ lubrifian, care nu se absoarbe din tubul digestiv și favorizează propulsia conținutului intestinal. Se folosește în tratamentul constipației cronice, în cazul operațiilor la nivelul tubului digestiv, în cazul hemoroizilor și fisurilor anale. Administrat timp îndelungat duce la apariția de hipovitaminoze prin dizolvarea vitaminelor liposolubile care nu vor mai fi absorbite.

CONSERVARE

Récipiente bine închise, la loc răcoros. Se eliberează în flacoane de capacitate mai mare pe eticheta cărora se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

VII.2. EMULSII DE UZ EXTERN

Emulsiile de uz extern pot fi de tipul A/U sau U/A.

Exemple de emulsii de uz extern:

- emulsiile destinate aplicării locale pe piele, care sunt reprezentate de emulsiile medicamentoase și cele cosmetice;
- emulsiile destinate aplicării pe mucoase sunt reprezentate de picăturile de nas.

F.R. X prevede monografia pentru picături de nas sub denumirea RHINOGLUTTHAE.

Picăturile pentru nas sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, destinate administrării pe mucoasa nazală.

Picăturile pentru nas se prepară prin dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea substanțelor active în soluții apoase izotonice sau în ulei de floarea-soarelui neutralizat și completarea la masa prevăzută.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare: solubilizanți, agenți pentru creșterea vâscozității și pentru ajustarea pH-ului, conservanți antimicrobieni potriviți.

F.R. X mai recomandă ca pH-ul picăturilor pentru nas să fie cuprins între 6,0 și 7,5; acesta se determină potențimetric. F.R. X nu admite folosirea parafinei lichide la obținerea picăturilor pentru nas.

F.R. X prevede o singură monografie individuală de picături pentru nas cu clorhidrat de nafazolină 0,1 %, produs ce se menține la SEPARANDA și conține un izotonizant, un sistem tampon, și un conservant antimicrobian.

Rp. Ephedrini hydrocloridi	0,10 g
Aetherolei Eucalipti	0,15 g
Mentholi	0,05 g
Olei Helianthi q. s. ad.	20,00 g

M. f. emulsio

D. S. ext. pentru nas.

1200 - 3000 g
Faza internă a acestei emulsii va fi soluția apoasă de efedrină clorhidrică, iar faza externă va fi formată de uleiul volatil de eucalipt, mentol și uleiul de floarea-soarelui; emulsia va fi stabilizată folosind emulgator de tip A/U exemplu: lanolina. Emulsia obținută este de tip A/U datorită proporției de ulei comparativ cu cea de apă. Emulgatorul folosit se va lua (de obicei) în cantitate dublă față de soluția apoasă. Efedrina clorhidrică este solubilă în apă în raportul 1:4 și pentru dizolvarea acesteia se ia o cantitate de apă de 10 picături. Se adnotează rețeta cu modificările făcute:

Rp. Ephedrini hydrocloridi	0,10 g
Aetherolei Eucalipti	0,15 g
Mentholi	0,05 g
Aqua	X guttae
Adipis lanae	1,00 g
Olei Helianthi q. s. ad.	20,00 g

M. f. emulsio

D. S. extern pentru nas

PREPARARE

Se pulverizează la mojar efedrina clorhidrică și se dizolvă la mojar în 10 picături de apă; peste soluția obținută se adaugă 1 g de lanolină și se triturează energic până la încorporarea soluției apoase ca fază internă. Separat într-o capsulă de porțelan se cântărește uleiul de floarea-soarelui, se dizolvă mentolul la

temperatura camerei și se adaugă eucaliptolul în picături amestecându-se pentru omogenizare. Soluția uleioasă obținută se aduce treptat peste emulsia din mojar sub triturare continuă; produsul obținut se trece cantitativ în flaconul de expediție și se completează cu ulei la masa prevăzută.

DESCRIERE

Lichid vâcos, omogen, de culoare alb-gălbuie, cu miros de mentol și eucaliptol.

OBSERVAȚII

Lanolina este materia grasă extrasă și purificată din lâna de oaie. Conține esteri ai acizilor grași cu alcooli alifatici superiori, steroidici și triterpenici; conține cantități mici de acizi grași liberi. Poate încorpora apă în proporție de 200 – 300%. Este o substanță semisolidă de culoare galbenă sau brun-închis, onctuoasă, filantă, cu miros caracteristic; are p. t. = 36 – 42°C. În stare topită este un lichid limpede, galben fără sediment.

Lanolina hidratată conține 25 % apă și are culoare alb-gălbuie iar în stare topită prezintă două straturi unul inferior apos și unul superior uleios.

La preparatele farmaceutice se preferă folosirea lanolinei hidratate când substanțele active sunt solubile în apă.

Efedrina clorhidrică este solubilă în apă 1:4 și pentru dizolvarea acesteia în apă se va lua o cantitate de apă puțin mai mare (0,5g = 10 picături) pentru a evita recristalizarea în timp a efedrinei clorhidrice care ar duce la obținerea unui preparat iritant pentru mucoasa nazală.

Nu se folosește o cantitate prea mare de lanolină pentru că ar determina obținerea unui preparat prea vâcos și care nu ar putea fi administrat în picături.

Dacă medicul prescrie ulei de parafină acesta va fi înlocuit cu ulei de floarea-soarelui neutralizat deoarece folosirea uleiului de parafină duce la apariția de parafinoame pulmonare.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește pentru acțiunea vasoconstrictoare (efedrina clorhidrică), antiseptică (uleiul volatil de eucalipt) și antipruriginoasă (mentolul), în tratamentul catarului nazal acut și inflamațiilor mucoasei nazale. Se agită înainte de administrare și se instilă 4-6 picături în fiecare nară.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros, ferit de lumină. Recipientul trebuie să fie prevăzut cu sistem de picurare.

Rp. Paraffinum liquidum	20,00 g
A/U Cera	1,00 g
A/U Adeps lanae anhydricus	3,00 g
Natrium tetraboricum	0,16 g
Aquae	20,00 g

M. f. emulsio

D. S. extern

Emulsiile cosmetice sunt folosite pentru curățirea pielii, pentru acțiunea emolientă, hidratantă sau de protecție mai ales pentru tenul uscat.

Emulsiile cosmetice pot fi de tip:

- U/A (sunt lavabile);
- A/U (nu se îndepărtează cu apă).

PREPARARE

Se încălzesc parafina lichidă, ceara, lanolina anhidră într-o capsulă sau patentulă pe baia de apă. Separat se dizolvă boraxul în apă la cald. Amestecul de substanțe grase topite se aduce la mojar și peste acesta se adaugă soluția apoasă de

borax încălzită la aceeași temperatură treptat și sub triturare continuă. Triturarea continuă până la răcirea emulsiei.

DESCRIERE

Lichid alb, lăptos cu aspect omogen.

OBSERVAȚII

Faza uleioasă este reprezentată de parafina lichidă, ceara, lanolina anhidră, iar cea apoasă de soluția apoasă de borax.

În acest sistem sunt prezenți următorii emulgatori:

1. lanolina anhidră: emulgator de tip A/U;
2. ceara: emulgator de tip A/U mai slab decât lanolina anhidră;
3. săpunul de sodiu (obținut prin reacția boraxului cu acizii grași liberi conținuți în ceară și în lanolină): emulgator de tip U/A;

Tipul emulsiei este dat de:

a) proporția dintre emulgatori (în acest caz predomină emulgatorii de tip

A/U);

b) temperatura de lucru (la temperatură ridicată se obțin emulsii de tip

A/U);

c) proporția de apă: sub 45% apă se obțin emulsii de tip A/U;

Ceara galbenă (cera flava) se obține prin topirea fagurilor de albină și conține esteri ai alcoolilor superiori cu acizi palmitic, hidroxi-palmitic, cerotic, precum și o proporție mare de acizi grași liberi comparativ cu lanolina. Este insolubilă în apă și alcool. Acționează ca emulgator de tip A/U slab; contribuie la stabilizarea fizică a emulsiei prin consistența mărită pe care o conferă acesteia.

Încălzirea pe baie de apă este necesară din cauza prezenței unei substanțe solide (ceara). Faza apoasă se aduce peste faza uleioasă încălzită la aceeași temperatură sau la o temperatură puțin superioară acesteia; dacă s-ar adăuga faza apoasă rece peste amestecul de substanțe grase s-ar forma grunji. Se triturează până la răcirea emulsiei pentru a preveni separarea fazelor.

ACȚIUNE

Acțiunea este de curățire datorită uleiului de parafină ce dizolvă impuritățile grase de pe piele; hidratantă datorită cerii și lanolinei ce formează un film ocluziv care împiedică evaporarea apei. Săpunul de sodiu format în timpul preparării emulsiei acționează asemănător spălării cu apă și cu săpun.

ÎNTREBUTINȚĂRI

Emulsie demachiantă pentru ten uscat.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros; pe etichetă se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”.

Rp. Paraffinum liquidum	35,00 g
Adeps lanae	1,00 g
Alcoholum cetylicus	1,00 g
Aquae	58,00 g
Emulgator	5,00 g

M. f. emulsie U/A

D. S. extern

Faza internă a acestei emulsii este formată din uleiul de parafină, lanolina anhidră și alcoolul cetilic; faza externă este reprezentată de apă.

Emulgatorul nu este menționat și se va alege în funcție de valoarea HLB a substanțelor din formulă (HLB = balanța hidrofoab-hidrofilă și arată raportul între partea hidrofilă și lipofilă a unei molecule amfifile). Valoarea HLB se încadrează

hidrofob — lipofob

între valorile 1-40 și cu cât HLB este mai mic cu atât caracterul hidrofob este mai accentuat și invers. Un emulgator trebuie să aibă afinitate pentru ambele faze ale unei emulsii pentru a se acumula la interfața apă-ulei; faza pentru care are afinitate mai mare devine fază externă.

Emulgatorii de tip A/U au valoarea HLB cuprinsă între 3-6;

U/A au valoarea HLB cuprinsă între 8-18.

Alegerea unui emulgator în funcție de tipul de emulsie dorit și funcție de componentele lipofile ale amestecului

Valoarea HLB necesară este valoarea HLB pe care trebuie să o aibă un emulgator pentru a se obține o emulsie de un anumit tip, cu o anumită componentă grasă; aceste valori HLB sunt prezentate în tabele (vezi capitolul „ANEXE”) și în general o substanță grasă are două valori HLB necesare una pentru obținerea emulsiilor de tip A/U și alta pentru obținerea emulsiilor de tip U/A. De exemplu lanolina anhidră are pentru a obține emulsii de tip A/U valoarea HLB de 8, iar pentru a obține emulsii de tip U/A valoarea HLB de 10.

Pentru un amestec lipofil valoarea HLB necesară a amestecului este dată de proporția componentelor din amestec și de valorile HLB necesare ale acestora.

Modul de calcul al valorii HLB necesare pentru un amestec lipofil

1. stabilirea proporției componentelor amestecului lipofil;
2. stabilirea valorii HLB necesară pentru fiecare component;
3. calcularea valorii HLB necesară pentru amestecul lipofil în funcție de valorile obținute la 1 și la 2;

amaze

stabilirea proporției

37 g 35 g parafină lichidă ... 1 g lanolină ... 1 g alcool cetilic
100 g X Y Z

$$X = 94,6 \%$$

$$Y = 2,7 \%$$

$$Z = 2,7 \%$$

2.

Parafina lichidă are valoarea HLB necesară pentru obținerea unei emulsii de tip U/A de 12;

Lanolina are valoarea HLB necesară pentru obținerea unei emulsii de tip U/A de 10;

Alcoolul cetilic are valoarea HLB necesară pentru obținerea unei emulsii de tip U/A de 15;

3.

$$\text{Parafina lichidă} = \frac{94,6 \times 12}{100} = 11,35$$

$$\text{Lanolina} = \frac{2,7 \times 10}{100} = 0,27$$

$$\text{Alcoolul cetilic} = \frac{2,7 \times 15}{100} = 0,4$$

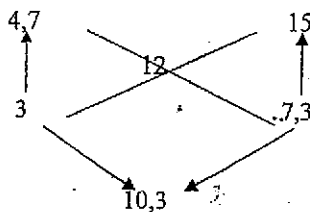
Valoarea HLB necesară a amestecului lipofil este $11,35 + 0,27 + 0,4 = 12,02$; emulgatorul care corespunde acestei valori este oleatul de trietanolamină.

De obicei se preferă folosirea unui amestec de emulgatori deoarece rezultatele obținute sunt mai bune decât în cazul unui singur: se alege un emulgator cu HLB de valoare mai mare decât valoarea HLB necesară și unul cu valoarea mai mică.

De exemplu: span 60 valoarea HLB 4,7

tween 80 valoarea HLB 15

Se va aplica regula săgeților pentru a stabili proporția celor doi emulgatori:



3 g span 60 7,3 g tween 80 10,3 g amestec.

X Y 5 g emulgator necesar

X = 1,45 g span 60

Y = 3,55 g tween 80

Se va adnota rețeta cu modificările făcute.

Rp. Paraffinum liquidum	35,00 g
Adeps lanae	1,00 g
Alcoholum cetylicus	1,00 g
Aquae	58,00 g
Span 60	1,45 g
Tween 80	3,55 g

M. f. emulsie U/A

D. S. extern.

PREPARARE

Pe baia de apă se încălzesc parafina lichidă, lanolina anhidră, alcoolul cetilic și în amestecul lipofil se adaugă cele 1,45 g de span 60. Se încălzește pe sită apa necesară și se adaugă cele 3,55 g de tween 80. Amestecul lipofil încălzit se aduce în mojar și se adaugă faza apoasă în fir subțire triturând continuu până la răcirea emulsiei.

DESCRIERE

Lichid lăptos cu aspect omogen, miscibil cu apa.

OBSERVAȚII

Emulgatorul de tip A/U span 60 are caracter predominant lipofil și se aduce în faza uleioasă; având valoarea HLB de 15 și caracter predominant hidrofil tween-ul 80 se aduce în faza apoasă. Span-urile sunt esteri ai sorbitanului cu acizii grași iar tween-urile sau polisorbații sunt eteri polioxietilenici ai span-urilor.

Emulgatorii folosiți cresc capacitatea de împrăștiere a substanțelor grase și cresc efectul de curățire.

ACȚIUNE

Emulsia obținută are acțiune de curățire (ulei de parafină), hidratantă (lanolină, alcool cetilic care formează un film ocluziv ce împiedică evaporarea apei).

ÎNTEBUIȚĂRI

Emulsie demachiantă pentru tenul gras.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros; pe etichetă se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”

VII.3. LINIMENTA

Linimentele sunt preparate farmaceutice destinate administrării cutanate. Pot fi soluții, emulsii, suspensii sau geluri și conțin săpun, alcool, amoniac, uleiuri grase sau eterice. Au acțiune emolientă, analgezică, revulsivă sau de stimulare a epitelizării.

F.R. IX prevede monografie de generalități și două monografii individuale.

Prepararea linimentelor emulsii se face fie în flacon cu dop pentru cantități mai mari, fie în eprubetă pentru cantități mai mici și prepararea se face prin agitarea energetică a amestecului.

LINIMENTUM AMMONII (F.R. IX)

Liniment amoniacal

Helianthi oleum	74 g
Stearinum	1 g
Solutio ammonii hydroxydi diluta	25 g

PREPARARE

Uleiul de floarea-soarelui și stearina se încălzesc pe baia de apă până la obținerea unui amestec lichid care se aduce în eprubetă și după răcire i se adaugă soluția de hidroxid de amoniu. Se agită până la emulsionare.

DESCRIERE

Emulsie vâscoasă alb-gălbui, cu aspect omogen, cu miros puternic de amoniac, miscibilă cu apa.

OBSERVAȚII

F.R. X prevede pentru uleiul de floarea-soarelui un indice de aciditate de maxim 2, având un conținut mic de acizi grași liberi; aceștia reacționează cu amoniacul și formează săpunuri de amoniu (care sunt emulgatori de tip U/A), dar cantitatea de emulgator formată este prea mică pentru a putea stabiliza sistemul și ca urmare se adaugă stearină.

Stearina este un amestec de acizi grași superiori alcătuit mai ales din acid stearic și palmitic; prin consistența ei contribuie la stabilizarea fizică a emulsiilor. Stearina poate fi înlocuită cu acid oleic 1% sau cu săpun de sodiu 1%.

Linimentul amoniacal este emulsie de tip U/A în care emulgatorul se formează în timpul preparării „in situ”.

ÎNTREBUNȚĂRI

În afecțiuni reumatismale.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros; pe etichetă se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE !”.

LINIMENTUM CALCII (F.R. IX)

Liniment oleo-calcic (Liniment de apă de var)

Lini oleum	4,5 g
Adeps lanae anhydricus	5,0 g
Solutio calcii hydroxydi	50,0 g

PREPARARE

Se încălzesc uleiul de in și lanolina pe baia de apă și amestecul lichid se aduce în eprubetă; se adaugă soluția de hidroxid de calciu peste amestecul cald. Se agită energic până la emulsionare.

DESCRIERE

Emulsie vâscoasă gălbuie, cu aspect omogen, cu miros caracteristic.

OBSERVAȚII

Uleiul de in are conform F.R. IX indicele de aciditate de maxim 4; conține gliceride ale unor acizi grași nesaturați și acizi grași liberi în proporție ceva mai mare decât uleiul de floarea-soarelui.

Hidroxidul de calciu reacționează cu acizii grași liberi din uleiul de in și formează săpunul de calciu care este unemulgator de tip A/U. Cantitatea de emulgator formată este prea mică pentru a stabiliza sistemul; dacă s-ar adăuga stearină ca în cazul linimentului amoniacal s-ar forma o cantitate prea mare de săpun de calciu care ar putea precipita și din acest motiv se preferă folosirea lanolinei anhidre care este tot emulgator de tip A/U.

Hidroxidul de calciu sub formă de soluție 0,15 % se păstrează pe sediment.

Linimentul oleo-calcic este o emulsie de tip A/U în care emulgatorul se formează "in situ".

ÎNTEBUIȚĂRI

Se utilizează în tratamentul degerăturilor deoarece are acțiune de stimulare a reepitelizării (datorită conținutului în gliceride al uleiului de in).

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros; pe etichetă se menționează „A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!”.

VIII. SUSPENSIONES

SUSPENSII

Suspensiile sunt preparate farmaceutice lichide, constituite din una sau mai multe substanțe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid și destinate administrării interne sau externe (F.R. X).

Preparare. Substanțele solide, aduse la un grad de finete corespunzător scopului și modului de administrare, se dispersează în mediu de dispersie lichid printr-o metodă adecvată și se completează la masa prevăzută (m/m).

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. umectanți, agenți pentru creșterea vâscozității, agenți de floculare, coloranți, conservanți antimicrobieni potriviți). Suspensiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului și a mirosului.

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

DESCRIERE

Suspensiile sunt preparate fluide, opace, omogene după agitare. Culoarea, mirosul și gustul sunt caracteristice componentelor.

MĂRIMEA PARTICULELOR

Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat, care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, întinsă într-un strat subțire pe lama de microscop. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un

diametru de cel mult 50 μm ; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 180 μm .

STABILITATE

Suspensiile pot sedimenta în timp, după o agitare timp de 1 - 2 minute trebuie să se redisperseze și să-și mențină omogenitatea pe durata administrării.

MASA TOTALĂ PE RECIPIENT

Se stabilește prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
până la 25 g	$\pm 3\%$
25 g până la 50 g	$\pm 5\%$

DOZARE

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanța activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Conținutul declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
până la 0,1%	$\pm 7,5\%$
0,1% până la 0,5%	$\pm 5\%$
0,5% și mai mult de 0,5%	$\pm 3\%$

CONSERVARE

În recipiente bine închise.

OBSERVAȚII

Suspensiile oftalmice trebuie să corespundă prevederilor de la *Oculoguttae*.

Suspensiile injectabile trebuie să corespundă prevederilor de la *Injectabilia*.

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la *Controlul sterilității*.

Pe etichetele recipientelor care conțin suspensii trebuie să se menționeze "A se agita înainte de administrare!"

În cazul substanțelor puternic active sau toxice, masa prelucrată sub formă de suspensie nu trebuie să depășească doza maximă pentru 24 de ore.

VIII.1. COMPONENTELE UNEI SUSPENSII

O suspensie este alcătuită din următoarele două faze:

- faza dispersată: este constituită din substanțe active insolubile în mediul de dispersie (în sensul că sunt în cantități mai mari decât limita coeficientului de solubilitate); se suspendă substanțe foarte puțin solubile, greu solubile, foarte greu solubile sau insolubile.
- mediul de dispersie: este conform F.R. X un lichid, cel mai adesea apa și mai rar uleiul de floarea-soarelui.

În practică se întâlnesc:

- suspensii semisolide (exemplu unguentele-suspensii),
- suspensii solide (exemplu supozitoarele suspensii),
- suspensii gazoase (exemplu aerosoli).

Suspensiile se clasifică în: suspensii defloculate și suspensii flocluate.

În suspensiile defloculate particulele sunt suspendate individual și apar ca entități distincte în masa de suspensie; sedimentarea se realizează lent în funcție de masa și mărimea particulelor. Sedimentează mai întâi particulele de dimensiuni

mari, ultimele sedimentând particulele cu cele mai mici dimensiuni. Limita între sediment și supernatant nu este clară, supernatantul fiind opalescent din cauza particulelor de dimensiuni mici care sedimentează cel mai greu. Sedimentul nu conține vehicul, în timp datorită fenomenului de tasare sedimentul se cimentează fiind foarte greu de redispersat și la agitare se desprinde în straturi iar dacă agitarea continuă se obțin aglomerări de particule de diferite dimensiuni.

Suspensiile flocluate conțin particule reunite sub formă de flocoane sau agregate slabe de particule în care particulele sunt legate între ele prin forțe slabe de tip Van der Waals sau London.

Ăceste flocoane includ vehicul și particule de substanțe de dimensiuni mai mici, limita între sediment și supernatant este clară, supernatantul fiind limpede. Sedimentarea se realizează rapid, uneori chiar în timpul administrării dozei dar redispersarea se realizează ușor.

Flocularea se realizează cu ajutorul electroliților, a tensioactivilor sau a macromoleculelor. Suspensiile flocluate sunt mai greu de realizat ele se folosesc în termeni de câteva zile de la data preparării și înainte de prelevarea fiecărei doze se agită de câteva ori pentru a împiedica întărirea sedimentului.

Suspensiile preparate în farmacie sunt de obicei suspensii defloculate.

VIII.2. STABILITATEA FIZICĂ A SUSPENSIILOR

Principalul dezavantaj al suspensiilor este instabilitatea fizică, particulele solide sedimentând în timp; uneori se formează sedimente care se pot cimenta, fiind ulterior greu de redispersat. Particulele de substanță medicamentoasă dispersate trebuie să rămână suspendate uniform în vehicul, o perioadă suficientă de timp, pentru a permite prelevarea dozei ce trebuie administrată. Viteza de sedimentare a particulelor din suspensie este dată de relația lui Stokes:

$$v = \frac{2}{9} \times \frac{r^2 (d_1 - d_2) g}{\eta}$$

unde:

- r - raza particulei
- d_1 - densitatea fazei dispersate
- d_2 - densitatea mediului de dispersie
- η - vâscozitatea mediului de dispersie
- g - accelerația gravitațională

Conform acestei relații viteza de sedimentare poate fi micșorată prin scăderea mărimii particulelor.

Această relație este valabilă în cazul suspensiilor diluate, în care particulele au cădere liberă și în cazul în care particulele au formă sferică, când apare fenomenul de sedimentare liberă.

Pentru suspensiile mai concentrate, cum sunt majoritatea suspensiilor farmaceutice (cu o concentrație de 5-10%), se aplică relația lui Kozeny reluată și de Higuchi:

$$v = \frac{(d_1 - d_2) g}{k \eta S_v^2} \times \frac{\epsilon^2}{1 - \epsilon}$$

unde:

- ϵ^2 - factor de porozitate,
- $1 - \epsilon$ - volumul fazei interne,
- S_v^2 - suprafața specifică a solidului în cm^2/cm^3 ,
- k - constanta lui Kozeny.

În cazul suspensiilor concentrate se consideră că are loc o deplasare a lichidului într-un mediu solid poros.

VIII.3. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ STABILITATEA FIZICĂ A SUSPENSIILOR

1) DIMENSIUNEA PARTICULELOR

Cu cât particulele au dimensiuni mai mici cu atât suprafața solidului va fi mai mare și cu atât viteza de sedimentare va fi mai mică; un grad de dispersie avansat determină însă creșterea energiei libere interfaciale cu scăderea stabilității termodinamice a sistemului. În acest caz au loc fenomene care duc la scăderea suprafeței interfaciale: creșterea cristalelor, agregarea particulelor, sedimentarea. Fenomenul de creștere a cristalelor poate fi datorat variațiilor de temperatură (este cazul substanțelor a căror solubilitate crește cu creșterea temperaturii, la răcirea soluției având loc recristalizarea obținându-se cristale de dimensiuni mai mari). Acest fenomen apare mai ales în cazul folosirii de forme metastabile cu solubilitate mai bună comparativ cu formele stabile, când există cristale de dimensiuni diferite și când avem un grad de dispersie avansat cu creșterea energiei libere interfaciale.

În cazul substanțelor solide suspendate care prezintă tendința de creștere a cristalelor se folosesc substanțele tensioactive.

2) DIFERENȚA DE DENSITATE

Diferența de densitate între densitatea fazei dispersate și cea a mediului de dispersie este direct proporțională cu viteza de sedimentare. Pentru a micșora viteza de sedimentare se folosesc agenți pentru creșterea densității lichidului. În cazul suspensiilor apoase se pot folosi: glicerina, sorbitolul, propilenglicolul, iar pentru suspensiile de uz intern siropurile.

3) VÂSCOZITATEA

Vâscozitatea este invers proporțională cu viteza de sedimentare, aceasta scăzând cu creșterea vâscozității mediului de dispersie. Agenții folosiți pentru creșterea vâscozității sunt mucilagiile de M.C., C.M.C. sodică, A.P.V., P.V.P., gume; pentru suspensiile de uz intern se folosesc siropurile.

În funcție de afinitatea pentru mediul de dispersie substanțele active insolubile se clasifică în:

- ① liofile când au afinitate pentru vehicul și se lasă udate de acesta. Dacă au afinitate pentru apă sunt hidrofile iar dacă au afinitate pentru ulei sunt lipofile.
- liofobe când nu au afinitate pentru vehicul și nu se lasă udate de acesta. Dacă nu au afinitate pentru apă sunt numite hidrofobe iar în cazul în care nu au afinitate pentru ulei sunt numite lipofobe.

În cazul preparării unei suspensii cu substanțe liofobe este necesar adaosul de umectanți care asigură umectarea particulelor de către vehicul. În lipsa umectanților aceste substanțe nu se dispersează uniform în vehicul, fie flotează (plutesc) fie sedimentează.

VIII.4. PREPARAREA SUSPENSILOR

PREPARAREA PRIN DISPERSARE

Substanțele active solide se pulverizează la mojar sau cu ajutorul morilor coloidale; pulberea obținută se cerne prin sita VIII sau IX, se umectează în cazul particulelor liofobe și se dispersează în mediul de dispersie.

PREPARAREA PRIN PRECIPITARE SAU CONDENSARE

Substanțele active dizolvate într-un anumit solvent sunt precipitate prin modificarea naturii solventului, a pH-ului sau prin reacții de dublu schimb.

VIII.5. SUSPENSII DE UZ INTERN

Avantajele utilizării suspensiilor de uz intern:

- posibilitatea administrării de substanțe active insolubile sau greu solubile în preparate îndulcite și aromatizate, le face mai ușor acceptate de copii și vârstnici;
- dozaj diferențiat în funcție de vârstă, de masă sau suprafața corporală;
- biodisponibilitate superioară față de comprimate și capsule dar inferioară soluțiilor;
- posibilitatea folosirii suspensiilor uscate care au o perioadă de valabilitate mai mare comparativ cu suspensiile obișnuite;
- se pot asocia substanțe active incompatibile în soluții.

Dezavantajele sunt determinate de stabilitatea fizică foarte mică.

Rp. Terpini hydratis	1,50 g
Natrii benzoatis	2,00 g
Phenazoni	1,00 g
Extracti Belladonnae sicca	0,60 g
Sirupi simpliciis	15,00 g
Aquae q. s. ad.	150,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern 3 linguri pe zi.

Terpinhidratul este o substanță hidrofobă care nu se lasă umectată de apă; pentru umectarea acestuia avem nevoie de un agent de umectare. În general pentru umectare se folosesc chiar mucilagiile care sunt folosite și ca agenți de îngroșare. În acest caz vom folosi mucilag de gumă arabică 30%, în proporție de 10% din masa totală a amestecului. Se adnotează rețeta cu modificările făcute.

Rp. Terpini hydratis	1,50 g
Natrii benzoatis	2,00 g
Phenazoni	1,00 g
Extracti Belladonnae sicca	0,60 g
Sirupi simpliciis	15,00 g
Mucilago gummi arabici 30%	15,00 g
Aquae q. s. ad.	150,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern 3 linguri pe zi.

Fiind o suspensie de uz intern se verifică dacă dozele maxime admise sunt depășite sau nu. Verificarea se face pentru următoarele substanțe:

- benzoatul de sodiu care are dozele maxime pentru o dată de 1g, iar pentru 24 de ore de 4g;

- fenazona are 1g, respectiv 3g;
- extractul de Belladonna are 0,075g respectiv 0,20g.

PREPARARE

Se pulverizează la mojar terpinhidratul; se adaugă extractul uscat de Belladonna și se omogenizează. Se adaugă mucilagul de gumă arabică în mici porțiuni și sub triturare continuă; apoi se adaugă siropul și se omogenizează. Separat se dizolvă fenazona și benzoatul de sodiu într-o cantitate mică de apă și soluția obținută se aduce peste suspensia din flaconul de expediție și se completează cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Suspensie lichidă cu aspect opac, gust și miros caracteristic componentelor.

OBSERVAȚII

Terpinhidratul se prezintă sub formă de cristale strălucitoare, incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros slab aromat, cu gust amărui. La aer și la cald pierde apa de cristalizare. Este ușor solubil în alcool, foarte puțin solubil în apă, clorofom și eter. Este solubil în apă în raportul de 1:250.

Benzoatul de sodiu este o pulbere cristalină sau cu aspect granulos, albă, fără miros, cu gust dulceag și sărat. Este ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în clorofom și eter.

Fenazona, sin. Antipirina, este o pulbere cristalină albă sau sub formă de lamele mici, incolore, fără miros, cu gust slab amar. Este solubilă în 1,5 ml alcool, 1,5 ml apă, 1,5 ml clorofom și 110 ml eter.

Extractul uscat de beladonă este o pulbere galben-brună, nehigroscopică, cu miros caracteristic și gust slab amar (toxic). Conține cel puțin 1,35% și cel mult 1,65% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină ($C_{17}H_{23}NO_3$).

Extractele uscate se dizolvă la mojar folosind fie vehiculul utilizat la preparare fie apa.

Se pot folosi ca agenți pentru creșterea vâscozității la prepararea suspensiilor de uz intern următoarele mucilagii:

- 1. mucilag de gumă arabică 30% în proporție de 10% din masa totală a dispersiei;
- 2. mucilag de metilceluloză în proporție de 25 % din masa totală a suspensiei;
- 3. mucilag de carboximetilceluloză sodică în proporție de 25 % din masa totală a suspensiei.

În cazul suspensiei cu terpinhidrat, guma arabică acționează ca un coloid protector în jurul particulelor fazei dispersate, conferă sarcini electrice particulelor fazei interne și crește vâscozitatea mediului de dispersie.

ÎNTREBUNȚĂRI

Suspensia are acțiune expectorantă datorită terpinhidratului și benzoatului de sodiu, antiseptică pentru căile respiratorii superioare datorită terpinhidratului, analgezică - antipiretică datorită fenazonei, antispastică datorită extractului de Belladonna. Se întrebuințează pentru tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii superioare.

CONSERVARE

Recipiente bine închise de capacitate mai mare decât volumul suspensiei. Pe etichetă se menționează "A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!".

Rp. Phenobarbitali	0,50 g
Chlorali hydratis	1,50 g
Kalii bromidi	3,00 g
Tincturae Valerianae	2,50 g
Sirupi simplicis	15,00 g
Aquae q. s. ad.	100,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern 2 linguri pe zi.

Deoarece fenobarbitalul acid este hidrofoab la prepararea acestei suspensii se folosește ca agent de umectare (și de creștere a vâscozității) mucilagul de metilceluloză 2% în proporție de 25% din masa totală a amestecului. Se adnotează rețeta cu modificarea făcută.

Rp. Phenobarbitali	0,50 g
Chlorali hydratis	1,50 g
Kalii bromidi	3,00 g
Tincturae Valerianae	2,50 g
Sirupi simplicis	15,00 g
Mucilago methylcellulosi 2%	25,00 g
Aquae q. s. ad.	100,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern 2 linguri pe zi.

Se verifică dozele maxime pentru următoarele substanțe active:

fenobarbital: 0,3 respectiv 0,6g

cloral hidrat: 2 respectiv 6g;

bromura de potasiu: 3 respectiv 9g;

tinctura de valeriana: 2 respectiv 6g;

PREPARARE

Se pulverizează fenobarbitalul la mojar și peste acesta se adaugă mucilagul de metilceluloză în mici porțiuni și sub triturare. Separat se cântărește siropul simplu și în acesta se încorporează tinctura de valeriană adusă sub formă de picături, ambele aducându-se în flaconul de expediție tarat.

Într-o cantitate mică de apă se dizolvă bromura de potasiu; separat în alt recipient se dizolvă cloralul hidratul, cele două soluții obținute adăugându-se peste suspensia din flacon, completând cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Suspensie lichidă cu aspect opac, cu gustul și mirosul caracteristice componentelor.

OBSERVAȚII

F.R. X prevede în cazul substanțelor puternic active sau toxice că masa prelucrată sub formă de suspensie nu poate depăși doza maximă pentru 24 de ore.

Fenobarbitalul se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar. Este ușor solubil în alcool, puțin solubil în cloroform, foarte greu solubil în apă. Se dizolvă în soluții de hidroxizi și de carbonați alcalini. Pentru că raportul în care este solubil în apă este de 1:1100, fenobarbitalul ar putea fi înlocuit cu fenobarbitalul sodic care este ușor solubil în apă (raportul fiind 1:1,5) când s-ar obține o soluție nu o suspensie. Nu se poate face aceasta înlocuire deoarece la pH-ul bazic imprimat de fenobarbitalul sodic s-ar descompune cloralul hidrat cu apariția în sistem a cloroformului care se depune și vor apare picături la baza vasului.

Deoarece particulele de fenobarbital sunt hidrofobe se folosește ca agent de umectare mucilagul de metilceluloza 2% în proporție de 25% din masa totală a amestecului.

Cloralul hidrat se prezintă sub formă de cristale incolore, transparente sau pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic și gust amar arzător. La aer se

lichefiază și se volatilizează parțial. Este solubil în apă 1 : 0,5 g și are doze maxime pentru o dată 2 g și 6 g pentru 24 de ore. Temperaturile ridicate favorizează descompunerea acestuia; nu se va dizolva la cald și nu se va asocia cu soluții calde (exemplu: soluțiile extractive apoase sau soluție de aminofenazonă)

Bromura de potasiu este o solubilă în 1,7 ml apă, 4 ml glicerol, 200 ml alcool. Este o substanță sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat.

Tincturile se încorporează în general în siropul prevăzut în formula magistrală care prin vâscozitatea lui favorizează menținerea în soluție a componentelor mai greu solubile în amestecul hidroalcoolic format.

Avantajele folosirii mucilagului de metilcelulozei: metilceluloza este o macromoleculă neionică, compatibilă cu substanțele cation și anionice, nu reprezintă mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor (spre deosebire de gume), are proprietăți tensioactive împiedicând creșterea cristalelor de fenobarbital.

ÎNTEBUINȚĂRI

Suspensia se folosește pentru acțiunea sedativă imprimată de toate componentele.

CONSERVARE

Recipiente bine închise de capacitate mai mare decât volumul suspensiei; pe etichetă se menționează "A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!"

Rp. Benzocainii	0,40 g
Procaini hydrocloridi	0,50 g
Sirupi Belladonnae	30,00 g
Aquae Menthae	
Aquae Melissae	aa
	80,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern 3 linguri pe zi.

Benzocaina este o substanță hidrofobă, umectarea particulelor acesteia realizându-se cu mucilag de metilceluloză care are și rol de creșterea vâscozității mediului de dispersie. Se adnotează rețeta cu modificarea făcută. Cantitatea de mucilag de metilceluloză care se adaugă se scade din cele două ape aromatice. Deoarece în cazul acestei suspensii mediul de dispersie folosit are acțiune terapeutică se reduce cantitatea de mucilag adăugată.

Rp. Benzocainii	0,40 g
Procaini hydrocloridi	0,50 g
Sirupi Belladonnae	30 00 g
Mucilago methylcellulosi 2%	10,00g
Aquae Menthae	
Aquae Melissae	aa
	80,00 g 75,00g

M. f. suspensio

D. S. intern 3 linguri pe zi.

Se verifică dozele maxime admise pentru benzocaină (1g pentru o dată și 3 g pentru 24 ore) și pentru procaina clorhidrică (0,5 g respectiv 1-2g).

PREPARARE

Se pulverizează benzocaina la mojar, se adaugă mucilagul de metilceluloză în mici porțiuni și sub triturare. Dispersia obținută se aduce cantitativ cu ajutorul

unei ape aromatice peste siropul de Belladonna cântărit în flaconul de expediție. Procaina clorhidrică se dizolvă în cealaltă apă aromatică și se aduce peste suspensia din flacon. Se completează cu restul de apă aromatică la masa prevăzută.

DESCRIERE

Suspensie lichidă cu aspect opac, cu gust dulce și miros aromat.

OBSERVAȚII

Benzocaina, sinonim anestezina, este sub formă de cristale incolor, fără miros, cu gust slab amar, producând pe limbă o anestezie ușor trecătoare. Este ușor solubilă în alcool, cloroform și eter, puțin solubilă în uleiuri grase. Este foarte puțin solubilă în apă.

Siropul de beladona este un lichid vâcos, limpede sau slab opalescent, galben-verzui, cu miros slab, caracteristic și dulce. Este prezent în formulă în cantitate mare și are rol și de creștere a vâscozității sistemului.

În locul mucilagului de metilceluloză se poate folosi guma arabică sub formă de pulbere în cantitate egală sau dublă față de cantitatea de substanță activă insolubilă. Mucilagul se prepara ex-tempore din guma arabică pulbere și o porțiune dintr-o apă aromatică - metoda folosită este numită subagare și evită înlocuirea unei părți din vehicul, care prezintă acțiune terapeutică, cu mucilag.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește în tratamentul gastralgiiilor datorită acțiunii anestezice locale (benzocaina și procaina), antispastice (siropul de Belladonna și apa de mentă). Are acțiune carminativă și antiemetică datorită apelor aromatice.

CONSERVARE

Recipiente bine închise de capacitate mai mare decât volumul suspensiei. Pe etichetă se menționează "A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!"

Rp. Bismuthi subnitratis	10,00 g
Calcii carbonatis	15,00 g
Extracti Belladonnae	0,10 g
Aquae Menthae q. s. ad	100,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern 3-4 linguri pe zi

PREPARARE

Peste bismutul subnitric care se pulverizează la mojar, se adaugă carbonatul de calciu triturând pentru omogenizare și pulberea astfel obținută se trece prin sita VIII. Se adaugă la mojar unde se triturează cu 10-15 ml apă de mentă. Suspensia obținută se trece cantitativ în flaconul de expediție. Separat se dizolvă extractul uscat de beladona într-o porțiune de apă aromatică la mojar și soluția obținută se aduce cantitativ peste suspensia din flacon. Se completează cu apa de mentă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Suspensie lichidă, cu sediment voluminos și miros caracteristic de mentă.

OBSERVAȚII

Carbonatul de calciu este o pulbere fină, microcristalină albă, fără miros și fără gust. Este practic insolubil în alcool și apă.

Nitratul bazic de bismut o pulbere fină albă, fără miros și fără gust. Este practic insolubil în alcool și apă.

Bismutul subnitric și carbonatul de calciu au particulele hidrofile și nu necesită umectare.

Aceasta este o suspensie concentrată, conține 25% substanțe active insolubile, deci nu mai necesită adaus de agenți de îngroșare.

Cele două substanțe active se adaugă la mojar în ordinea descrescătoare a densităților: densitatea bismutului subnitric este mai mare decât a carbonatului de calciu. Conform F.R. X toate pulberile compuse a căror masă depășește valoarea de 20 g se cern obligatoriu.

Nu se vor asocia sărurile bazice de bismut cu mucilag de tragacanta deoarece se produce gelifierea acestuia.

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește în tratamentul afecțiunilor digestive pentru acțiunea antiacidă (bismutul subnitric și carbonatul de calciu), antispastică (extractul de beladona și apa de mentă), antiemetică și carminativă (apa de mentă).

CONSERVARE

Recipiente bine închise de capacitate mai mare decât volumul suspensiei. Pe etichetă se menționează "A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!"

Rp. Sulfametoxydiazinum	5,00 g
Polysorbatum 80	0,10 g
Veegum	1,00 g
Sirupi simpliciis	15,00 g
Aquae q. s. ad	100,00 g

M. f. suspensio

D. S. intern

PREPARARE

Se pulverizează sulfametoxidiazina la mojar. Separat se prepară o dispersie apoasă de veegum în care se adaugă polisorbatul 80. Dispersia obținută se adaugă la mojar peste sulfametoxidiazina; se adaugă siropul și suspensia se trece cantitativ în flaconul de expediție completând cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Suspensie lichidă, opacă cu gustul și mirosul caracteristice componentelor.

OBSERVAȚII

Sulfametoxidiazina o pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, fără miros, cu gust slab amar. Este greu solubilă în alcool și acid clorhidric diluat. Este practic insolubilă în apă și nu are nici afinitate pentru aceasta. Pentru umectare se folosește polisorbatal 80 în cantitate astfel calculată încât să nu acopere complet particulele de sulfametoxidiazină. În locurile rămase libere se stabilesc legături între particule cu formarea de agregate slabe numite flocoane.

Polisorbatal 80 este un tensioactiv neionic constituit dintr-un amestec de monoesteri ai acidului olic cu sorbitolul sau cu anhidridele acestuia (sorbitani), copolimerizați cu aproximativ 20 de molecule de oxid de etilen pentru fiecare moleculă de sorbitol sau sorbitan. Este un lichid vâscos, limpede, galben până la galben-brun, cu miros slab caracteristic și gust slab amar urmat de o senzație de căldură. Diluat cu apă produce prin agitare o spumă abundentă.

Veegumul este silicat de aluminiu și magneziu cu proprietăți tixotrope; în stare de repaus împiedică sedimentarea sulfamidei datorită rețelei structurate pe care o formează; prin agitare devine fluid și permite prelevarea dozelor.

Pentru a ușura prepararea suspensiei se folosește o dispersie 5% veegum în apă încălzită la 60°C, dispersie preparată cu 24 ore înainte de utilizare.

ÎNTREBUNȚĂRI

Datorită acțiunii antimicrobiene se folosește în tratamentul afecțiunilor aparatului respirator și excretor.

CONSERVARE

Recipiente bine închise de capacitate mai mare decât volumul suspensiei. Pe etichetă se menționează: "A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!".

Rp . Sulfat de bariu	42,00 g
Citrat de sodiu	0,70 g
M. C.	0,05 g
C.M.C. sodică	0,14 g
Nipagin	0,05 g
Nipasol	0,02 g
Zaharină sodică	0,02 g
Alcool	q. s.
Apa până la	100,00 g
M. f. suspensio	
D. S. intern	

PREPARARE

Se pulverizează sulfatul de bariu la mojar separat se prepară un vehicul compus obținut din mucilagul de MC 2% și mucilagul de CMC sodică 2%, citratul de sodiu dizolvat în puțină apă, zaharina sodică și soluția alcoolică de nipaesteri; acest vehicul compus se adaugă peste sulfatul de bariu la mojar și se triturează pentru omogenizare și se trece cantitativ în flaconul de expediție completând cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Suspensie lichidă, opacă, cu gustul și mirosul caracteristice componentelor.

OBSERVAȚII

Sulfatul de bariu este insolubil în apă și are tendința de sedimentare; pentru a crește stabilitatea fizică a suspensiei se folosesc cei doi coloizi hidrofil metilceluloza și carboximetilceluloza sodică. Se obține o suspensie floculată care determină obținerea unui strat neuniform la etalarea pe mucoasa digestivă și de aceea se folosește ca agent de defloculare citratul de sodiu care imprimă sarcini electrice de același fel particulelor suspendate și agregatelor lor.

Nipaesterii au rol de agenți conservanți iar zaharina de edulcorant. Zaharina sodică se prepară sub formă de soluție 1% din care se vor lua cantitățile corespunzătoare.

ÎNTREBUINȚĂRI

Substanță de contrast în radiografiile gastro-intestinale; se folosesc suspensiile care conțin 40-60 % sulfat de bariu. În cazul acestor suspensii prezintă importanță mărimea particulelor, omogenitatea suspensiei, grosimea stratului etalat pe mucoase și uniformitatea lui.

CONSERVARE

Receptivitate bine închise de capacitate mai mare decât volumul suspensiei. Pe etichetă se menționează "A SE AGITA ÎNAINTE DE ADMINISTRARE!"

VIII.6. SUSPENSII DE UZ EXTERN

Suspensiile de uz extern se folosesc prin aplicare pe piele sau mucoase: suspensii nazale, bucofaringiene, oftalmice, vaginale. Suspensiile destinate aplicării pe piele se mai numesc loțiuni sau pensulații.

Suspensiile de uz extern au ca vehicul apa, alcoolul de diferite concentrații, glicerina, propilenglicolul, uleiul de floarea-soarelui.

Pentru suspensiile apoase care conțin o proporție ridicată de pulberi insolubile dispersate cât și pentru suspensiile cu lichide vâskoase nu se recomandă adausul de agenți de dispersie.

Ca agent de dispersie pentru prepararea suspensiilor de uz extern nu se folosește niciodată guma arabică; se pot folosi mucilagii de metilceluloză, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic, bentonita, veegum-ul, substanțe tensioactive.

Suspensiile pentru uz extern trebuie să fie ușor de aplicat, să se mențină în contact prelungit cu tegumentele și să se îndepărteze ușor prin spălare.

Mărimea particulelor fazei dispersate trebuie să fie mai mică decât în cazul suspensiilor de uz intern. Pentru suspensiile oftalmice F.R. X admite particule de cel mult 50 μm .

VIII.6.1. SUSPENSII CU APLICARE DERMICĂ

Suspensiile cu aplicare dermică trebuie să se usuce repede la aplicarea pe piele, să lase un strat fin de pulbere aderent pe tegument. Prin evaporarea solventului aceste suspensii produc o acțiune răcoritoare, iar prin stratul de pulbere aderent pe piele au rol protector sau medicamentos (antiseptic, antiinflamator, astringent). Preparatul folosit cel mai frecvent în tratamentul afecțiunilor dermatologice este loțiunea care conține oxid de zinc, talc, glicerina și apă în părți egale; pentru a grăbi evaporarea vehiculul mai poate conține alcool (în anumite cazuri este mai bine tolerată suspensia fără alcool). La această formulă se mai asociază și alte substanțe medicamentoase ca acid salicilic, sulf, mentol, ichtiol, anestezină.

VIII.6.1.1. SUSPENSII CU OXID DE ZINC SI TALC

Aceste suspensii conțin talc și oxid de zinc în proporție de 30-50% în raport cu consistența dorită; în aceeași formulă se pot asocia și alte substanțe medicamentoase.

Rp. Zinci oxydi	25,0 g
Talci	25,0 g
Glyceroli	12,5 g
Aquae	37,5 g

M. f. suspensio

D. S. extern

Preparatul reprezintă o suspensie dermică cu vehicul hidroglicerinat și cu o proporție mare de pulberi insolubile (50%). Nu se va adăuga agent de dispersie ținând cont de faptul că glicerina este agent de umectare iar oxidul de zinc este o substanță ușor umectată de apă.

PREPARARE

Oxidul de zinc și talcul se triturează la mojar și se trec prin sita VII pentru omogenizarea amestecului. Se triturează în mojar cu glicerina apoi se adaugă în porțiuni apa distilată din formulă, triturând după fiecare adăugare. Se aduce amestecul cantitativ în sticla de expediție.

DESCRIERE

Suspensie albă, consistentă care sedimentează ușor dar la agitare se reomogenizează.

OBSERVAȚII

Oxidul de zinc este o pulbere fină, amorfă, albă, fără miros și fără gust. Este practic insolubil în alcool și apă. Deși este o pulbere foarte fină are tendința de a se aglomera și de aceea este necesară trecerea prin sită a pulberii compuse obținută la mojar. Cu apa formează hidroxidul de zinc un precipitat cu proprietăți coloidale care se depune greu din suspensie.

Talcul este un hidrosilicat de magneziu natural, purificat și pulverizat. Este o pulbere foarte fină, albă, onctuoasă la pipăit, aderentă, fără miros, fără gust, lipsită de granulații nisipoase. Este mai puțin hidrofil și este umectat de glicerină; aceasta contribuie la stabilizarea sistemului dar asigură și o aderență mai bună a pulberii la aplicare pe piele.

Alcoolul conținut în formulă are rolul de a crește viteza de evaporare a vehiculului.

Dacă s-ar adăuga agenți de dispersie (mucilag de metilceluloză) ar crește stabilitatea suspensiei dar s-ar micșora viteza de evaporare a apei și deci efectul răcoritor.

În locul apei în unele formule este prevăzută soluția de acid boric, iar în locul glicerinei se folosește soluția de sorbitol 70%.

Acest preparat se mai numește și „loțiunea de oxid de zinc” (D.A.B.)

ÎNTREBUNȚĂRI

Se folosește sub formă de pensulații. Are acțiune răcoritoare, siccativă, antiinflamatoare și ușor astringentă.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie.

Rp . Mentholi		0,5 g
Talci		
Zinci oxydi		
Caolini		
Alcoholi		
Glyceroli	aa	10,0 g
Aquae		30,0 g

M. f. suspensio

D. S. extern

În acest preparat se asociază oxidul de zinc și talcul cu mentolul care este substanță hidrofobă ce prezintă fenomenul de flotare deoarece are densitatea mai mică decât a apei și care nu se lasă umectat de apă. Proporția de substanțe insolubile este sub 30% și acestea sunt dispersate într-un vehicul compus, hidroalcoolic glicerinat.

PREFARARE

Se prepară o pulbere compusă omogenă din talc, oxid de zinc și caolin. Pulberea obținută se trece prin sita VII; peste pulbere se adaugă soluția alcoolică de mentol triturând bine amestecul. Se adaugă glicerina și apoi apă, treptat triturând pentru omogenizare. Se aduce în flaconul de expediție și pe etichetă se va scrie “A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUNȚARE!”.

DESCRIERE

Suspensie albă, cu miros de mentol; sedimentează ușor dar la agitare se reomogenizează.

OBSERVAȚII

Mentolul se obține din uleiul volatil de izmă bună (mentolul natural) sau prin sinteză (mentolul sintetic). Se prezintă sub formă de cristale aciculare, casante, incoloro sau pulbere cristalină albă, cu miros puternic de mentă și gust arzător la început, apoi răcoritor. La temperatura camerei se volatilizează. Este foarte ușor solubil în alcool, cloroform și eter, ușor solubil în ulei de parafină, uleiuri grase și uleiuri volatile, foarte greu solubil în apă. Inițial se dizolvă în alcool dar la adăugarea glicerinei și a apei mentolul va precipita; suspensia este obținută prin precipitare. Mentolul este inițial dispersat sub formă de soluție în amestecul de pulberi pe o suprafață foarte mare ceea ce face ca la adăugarea glicerinei și a apei să precipite foarte fin. Pentru a asigura buna dispersare a mentolului se poate adăuga la soluția alcoolică de mentol 0,2-0,5% tween 80 (acesta scade tensiunea de interfață solid-lichid și permite umectarea mentolului prevenind fenomenul de flotare). Se poate folosi de asemenea pentru stabilizarea sistemului mucilagul de metilceluloză care scade tensiunea de interfață, mărește vâscozitatea preparatului și aderența pe piele, dar scade viteza de evaporare a vehiculului după administrare micșorându-se efectul răcoritor.

Carst

ÎNTREBUNȚĂRI

Pensulații externe cu efect calmant, astringent, antipruriginos, antialergic.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie.

4

Rp . Aethyli para-aminobenzoatis	2,0 g
Mentholi	0,5 g
Talci	
Zinci oxydi	
Glyceroli	aa 10,0 g
Aquae	30,0 g
M. f. suspensio	
D. S. extern	

Preparatul conține două substanțe (mentolul și anestezina) hidrofobe, care nu se umectează cu apă; acestea sunt insolubile în apă și în glicerină dar solubile în alcool. Se vor înlocui 5 g de apă cu alcool și 0,5 g apă cu tween 80 pentru a asigura dispersarea omogenă a celor două substanțe hidrofobe, adnotând rețeta.

4

Rp . Aethyli para aminobenzoatis	2,0 g
Mentholi	0,5 g
Talci	
Zinci oxydi	
Glyceroli	aa 10,0 g
Alcool	5,0 g
Tween 80	0,5 g
Aquae	30,0 g 24,5 g
M. f. suspensio	
D. S. extern	

PREPARARE

Se triturează mentolul și anestezina la mojar, se adaugă alcoolul în care s-au adăugat cele 0,5 g de tween 80. Se adaugă pulberile de talc și oxid de zinc trecute în prealabil prin sita VII, se omogenizează și se triturează apoi cu glicerina și cu apă. Se aduce în sticla de expediție și pe etichetă se va scrie "A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUNȚĂRI!".

DESCRIERE

Suspensie albă, consistentă cu miros de mentol.

OBSERVAȚII

Dispersarea mentolului și anestezinei prin intermediul unei mici cantități de alcool în toată masa de pulbere face ca acțiunea acestora să fie mai eficientă la aplicare pe piele.

Tweenul 80 este un agent tensioactiv hidrofil care previne flotarea și asigură menținerea celor două substanțe în stare de diviziune foarte fină, neinfluențând vâscozitatea finală a preparatului.

ÎNTREBUNȚĂRI

Sub formă de pensulații cu efect calmant, astringent, antipruriginos, anestezic în tratamentul diverselor afecțiuni dermatologice.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie.

Rp. Ichthammoli		2,0 g
Talci		
Zinci oxydi	aa	5,0 g
Glyceroli		
Aquae	aa	10,0 g
M. f. suspensio		
D. S. extern		

În acest preparat alături de talc și de oxid de zinc a fost asociat ihthiolul, produs obținut prin distilarea uscată a gudroanelor din unele șisturi bituminoase, sulfonate și neutralizate cu amoniac. Este un lichid vâscos, negru în strat gros și brun în strat subțire, cu miros caracteristic. Este solubil în apă și glicerol, parțial solubil în alcool și eter, miscibil cu lanolina, vaselina, nemiscibil cu parafina lichidă și uleiuri grase. Conținutul în pulberi insolubile fiind de numai 30% se poate adăuga un agent de dispersie. Totuși rețeta magistrală se poate prepara și fără acest agent deoarece jumătate din vehicul este glicerina – un lichid vâscos, care întârzie sedimentarea particulelor insolubile.

PREPARARE

Oxidul de zinc și talcul, trecute prin sita VII, se triturează la mojar până la obținerea unei pulberi omogene. Ihtiolul se dispersează în glicerina într-o capsulă de porțelan și se aduce peste pulberile din mojar. Apa se aduce în porțiuni și amestecul se trece cantitativ în flaconul de expediție, pe eticheta căruia se va scrie "A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUINȚARE!".

OBSERVAȚII

Ihtiolul se poate încorpora și direct în pulberi, în acest caz se aduce cu spatula pe pistil, se triturează ușor până la dispersarea lui omogenă adăugând apoi glicerina.

Pentru stabilizarea sistemului se poate folosi mucilagul de metilceluloză (1-2g). Dacă în formulă este prevăzută apă de calciu ca vehicul aceasta va fi înlocuită cu apa distilată deoarece ihtiolul reacționează cu hidroxidul de calciu și în sistem apare un produs neomogen care sedimentează repede.

ÎNTREBUINȚĂRI

Sub formă de pensulații se administrează extern pe piele în tratamentul diverselor afecțiuni dermatologice; ihtiolul are acțiuni antiseborică, antiinflamatoare, keratoplastică.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie.

VIII.6.1.2. SUSPENSII CU SULF

Suspensiile dermice cu sulf sunt frecvent întâlnite în receptură. Sulful este o substanță hidrofobă care nu se umectează cu apă și prezintă tendința de flotare. De aceea, prelucrarea lui sub formă de suspensie necesită adaus de agenți de dispersie, de obicei substanțe tensioactive: tween 80 în proporție de 0,2-0,5%, tinctura de saponine 5%. Se pot folosi mucilagii de metilceluloză, carboximetilceluloză sodică. Alcoolul și glicerina contribuie la umectarea sulfului dar nu sunt suficiente pentru a preveni flotarea. Sulfui este asociat în prescripții cu diverse substanțe active ca. rezorcina, camfor, oxid de zinc, clorura de amoniu, acetat de plumb, etc.

Rp . Sulfuris praecipitati	10 g
Sol. camphorae spirituosa	20 g
Acidi lactici	2 g
Glyceroli	5 g
Aquae q. s. ad.	100 g

M. f. suspensio

D.S. extern

Sulfur precipitat se prezintă ca o pulbere foarte fină amorfă, alb-gălbui, aproape fără miros și fără gust. Este solubil în disulfură de carbon, practic insolubil în alcool și apă. Pentru a asigura umectarea sulfurului se folosesc 0,5 g tween 80.

Rp . Sulfuris praecipitati	10,0 g
Sol. camphorae spirituosa	20,0 g
Acidi lactici	2,0 g
Glyceroli	5,0 g
Tween 80	0,5 g
Aquae q. s. ad.	100,0 g

M. f. suspensio

D. S. extern

PREPARARE

Se pulverizează sulfurul la mojar și se trece prin sita VII; se triturează cu glicerina și cu cele 0,5 g tween 80. Se adaugă în porțiuni soluția alcoolică de camfor. Se aduce totul în sticla de expediție și se diluează treptat și sub agitare cu apă; la sfârșit se adaugă acidul lactic. Pe eticheta se va scrie "A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUINȚARE!"

DESCRIERE

Dispersie alb-gălbui cu tendință de sedimentare destul de rapidă, cu miros de camfor.

OBSERVAȚII

Datorită adausului de tween 80 nu se va produce flotarea sulfurului; agentul de dispersie ajută de asemenea la dispersarea fină a camforului din spiritul camforat care precipită la adăugare de apă.

Fiind un preparat care se folosește pentru pielea capului nu este indicată folosirea de agenți de dispersie care cresc vâscozitatea vehiculului (mucilagii). Dispersia se menține omogenă după agitare timp suficient pentru a putea fi prelevată și aplicată.

Se poate stabili și cu tinctura de săponaria 5%.

Glicerina în proporție de 5% favorizează aderența fără a da un preparat lipicios.

ÎNTEBUINȚĂRI

În tratamentul alopeciei seboreice.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie. Se păstrează în sticle bine închise.

Rp. Sulfuris praecipitati

Zinci oxydi	aa	10 g
Camphorae		
Resorcinoli	aa	1 g
Alcoholi		
Glyceroli	aa	10 g
Aquae calcis	q. s. ad.	100 g

M. f. suspensio

D. S. extern

Sulfur și oxidul de zinc sunt pulberi insolubile în vehiculul prescris. Se încorporează sub formă de suspensie ținând cont de faptul că sulfurul este hidrofob și flotează în apă (se adaugă 0,5 g Tween 80). Oxidul de zinc nu prezintă probleme la preparare deoarece se umețează cu apa.

Camforul este solubil în alcool (1:1), dar este greu solubil în apă (1:800) ceea ce face ca și el să fie dispersat sub formă de suspensie.

Rezorcina se prezintă sub formă de cristale incoloră sau pulbere cristalină albă, cu miros slab caracteristic și gust dulceag, apoi amar, arzător. La lumină se colorează în slab roz-cenușiu. Se păstrează la Separanda. Este ușor solubilă în apă și alcool (1:1) este instabilă în mediul alcalin.

Rp. Sulfuris praecipitati

Zinci oxydi	aa	10 g
Camphorae		
Resorcinoli	aa	1 g
Alcoholi		
Glyceroli	aa	10 g
Tween 80		0,5 g
Aquae calcis	q. s. ad.	100 g

M. f. suspensio

D. S. extern

PREPARARE

Oxidul de zinc și sulfurul se pulverizează fin, se trec prin sita VII, apoi se dispersează cu glicerina și cu cele 0,5 g tween 80. Camforul se dizolvă în alcool și soluția se aduce treptat și sub triturare peste dispersia de mai sus. Se trece totul cantitativ în sticla de expediție. Se dizolvă rezorcina în apă și soluția obținută se adaugă treptat în sticla de expediție agitând după fiecare adăugare. Se completează cu apă la masa prevăzută. Pe eticheta se va scrie "A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUINȚAREI".

DESCRIERE

Suspensie alb-gălbuie, omogenă la agitare, care separă în timp, dar se reomogenizează ușor, are miros de camfor.

OBSERVAȚII

Se va respecta gradul de mărunțire al substanțelor insolubile. Tween-ul 80 scade tensiunea la interfața solid-lichid permițând astfel umețarea sulfurului și dispersarea camforului în particule fine care precipită la adăugare de apă. Deoarece rezorcina se oxidează rapid în mediu alcalin, se va înlocui apa de calciu cu apă distilată, astfel preparatul devenind mai stabil în timp.

Este un preparat cosmetic și nu se adăugă mucilagii pentru stabilizarea sistemului, deoarece s-ar întârzia evaporarea vehiculului după aplicare și ar da senzația neplăcută de lipicios la administrare.

ÎNTEBUINȚĂRI

Se folosește pentru tratamentul acneei.

CONSERVARE

În recipiente de sticlă colorată, bine închise, la loc răcoros. Se prepară pentru un timp scurt de conservare.

locuș de Pb

Rp . Sulfuris praecipitati

Ammonii chloridi

Plumbi acetatis

aa

2 g

Glyceroli

10 g

Aquae

q. s. ad.

100 g

M. f. suspensio

D. S. extern

În această prescripție alături de sulf se formează clorura de plumb insolubilă din reacția între clorura de amoniu și acetatul de plumb. Este necesar să reacționeze toată sarea solubilă de plumb deoarece ionul de plumb divalent se poate absorbi prin piele ceea ce duce la intoxicații. Este urmărită acțiunea clorurii de plumb insolubilă în apă dar care pe firele de păr formează sulfura de plumb neagră.

PREPARARE

Se triturează sulful cu glicerina și cu cele 0,2 g tween 80; se dizolva cele două săruri separat în câte 20 g apă. Se adaugă soluția apoasă de acetat de plumb peste dispersia de sulf la mojar și se transvazează totul în sticla de expediție. Se aduce apoi în porțiuni și sub agitare soluția de clorură de amoniu. Se completează la 100 g cu apă. Pe eticheta se va scrie "A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUINȚARE!".

DESCRIERE

Suspensie alb-gălbuie care sedimentează repede. Se reomogenizează ușor prin agitare.

ÎNTREBUINȚĂRI

Extern pentru colorarea părului.

VIII.6.2. SUSPENSII CU APLICARE PE MUCOASE

Aceste suspensii conțin în general substanțe antimicrobiene, antimicotice, anestezice, antiinflamatoare. Vehiculele diferă în funcție de locul de aplicare: pentru ochi ca și pentru nas se folosesc vehicule apoase ce conțin ca agenți de dispersie metilceluloza, alcoolul polivinilic; pentru badijonări bucale sau vaginale se folosesc vehicule vâscoase, care să mențină cât mai mult timp substanțele active la locul de aplicare, cum ar fi: uleiuri vegetale, glicerina, propilenglicol.

Rp . Nystatină

0,3 g

Metronidazol

0,5 g

Natrii hydrogenocarbonatis

1,0 g

Natrii tetraboratis

2,0 g

Glyceroli

20,0 g

M. f. suspensio

D. S. extern badijonări bucale

Preparatul reprezintă o suspensie cu aplicare pe mucoase care are drept vehicul glicerina. Substanțele insolubile prezente în acest preparat, nistatinul și metronidazolul, sunt hidrofobe și sunt umectate de glicerina. Datorită vâscozității ridicate a vehiculului nu sunt necesari agenți de dispersie.

PREPARARE

Se prepară glicerina boraxată 10% prin dizolvarea boraxului în glicerina la cald. Se adaugă carbonatul acid de sodiu, dizolvându-se în glicerina boraxată la cald. Soluția obținută se răcește. Metronidazolul se pulverizează fin la mojar și peste acesta se adaugă nistatinul. Pulberea se omogenizează prin triturare. Peste

pulberea obținută se aduce în porțiuni soluția glicerinată. Preparatul obținut se trece în sticla de expediție și pe etichetă se va scrie "A SE AGITA ÎNAINTE DE ÎNTREBUINȚARE!".

DESCRIERE

Suspensie gălbuie după agitare, cu gust amar.

OBSERVAȚII

Metronidazolul este o substanță cristalină și este necesar să fie pulverizată fin înainte de dispersarea în vehicul.

Nistatinul este pulbere galbenă puțin solubilă în apă, higroscopică, sensibilă la lumină, căldura și aer (inactivare). Se pot folosi și drajeurile de stamicin care conțin 500.000 U.I. de nistatin pe un drajeu; nistatinul pulbere are o activitate microbiologică de cel puțin 4400 U.I./mg de substanță.

La dizolvarea boraxului în glicerină se formează acid gliceroboric și gliceroborat de sodiu. Bicarbonatul de sodiu neutralizează aciditatea soluției imprimând un pH ușor alcalin vehiculului.

Suspensiile de acest gen sunt foarte frecvente și la aceste substanțe mai pot fi asociate și vitaminele A, B₁ și B₆, acetat de hidrocortizon, romergan, anestezice locale.

ÎNTEBUINȚĂRI

Badijonări locale în candidoza bucală; nistatinul este antifungic activ în aplicații locale, metronidazolul este antibacterian activ pe germeii anaerobi.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie. Nu se poate conserva mult timp datorită instabilității nistatinului (are moleculă nesaturată, ciclu lactonic). Se păstrează la temperaturi joase de aproximativ 4°C.

IX. UNGUENTA

Unguente

Unguentele sunt preparate farmaceutice semisolide destinate aplicării pe piele sau pe mucoase, în scop terapeutic sau de protecție; sunt constituite din excipienți (baze de unguent) în care se pot încorpora substanțe active.

În funcție de gradul de dispersie al substanțelor active, unguentele pot fi: unguente-soluții, unguente-emulsii, unguente-suspensii sau unguente cu mai multe faze.

Dacă faza dispersată depășește 25%, din masa unguentului, unguentele-suspensii sunt denumite *paste*.

Dacă faza apoasă depășește 10%, din masa unguentului, unguentele-emulsii sunt denumite *creme*.

Bazele de unguent pot fi baze liposolubile (grase), baze emulsii (apă în ulei și ulei în apă) și baze hidrosolubile.

PREPARARE

Baze de unguent. Componentele bazelor de unguent grase se topesc, se filtrează, dacă este necesar, și se amestecă până la răcire. *Bazele de unguent emulsie apă în ulei* se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă până la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent emulsie ulei în apă se prepară prin dispersarea fazei grase topite în faza apoasă în care a fost în prealabil încorporat emulgatorul și se amestecă până la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent hidrosolubile se prepară în funcție de caracteristicile componentelor respective. Substanțele active se dispersează în bazele de unguent în funcție de proprietățile acestora și de scopul terapeutic urmărit.

Se pot folosi antioxidanți și conservanți antimicrobieni potriviți.

Unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară cu baze de unguent cu proprietăți emulsive sau peliculogene; se folosesc metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

DESCRIERE

Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen și să prezinte culoarea și mirosul caracteristice componentelor.

OMOGENITATE

Unguentul întins în strat subțire pe o lamă de sticlă și examinat cu lupa (4,5 x) nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule.

MĂRIMEA PARTICULELOR

Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 50 μm ; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 100 μm .

pH-UL

pH-ul unguentelor trebuie să fie cuprins între 4,5 și 8,5; se determină potențiometric.

MASA TOTALĂ PE RECIPIENT

Se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
până la 10 g	$\pm 10\%$
10 g până la 25 g	$\pm 5\%$
25 g până la 50 g	$\pm 3\%$
50 g și mai mult de 50 g	$\pm 2\%$

STERILITATE

În cazul unguentelor sterile se procedează conform prevederilor de la "Controlul sterilității".

DOZARE

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute tabelul de mai jos:

Conținut declarat în substanță activă	Abatere admisă
până la 0,1%	$\pm 7,5\%$
0,1% până la 0,5%	$\pm 5\%$
0,5% și mai mult de 0,5%	$\pm 3\%$

CONSERVARE

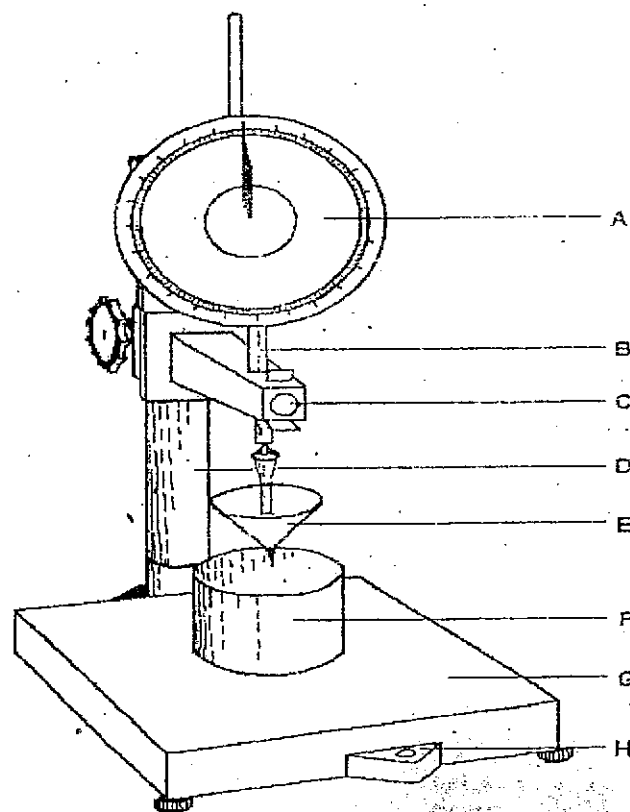
În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

Conform Farmacopeei Europene ediția a III-a și Addendum 2001 o altă probă de control pentru unguente, care a fost preluată și de F.R. X-Supliment 2001 este reprezentată de **MĂSURAREA CONSISTENȚEI PRIN PENETROMETRIE.**

Această metodă se utilizează pentru a determina, în condiții definite și validate, consistența produsului de analizat, conținut într-un recipient de formă și dimensiuni specificate, prin penetrarea acestuia de către un dispozitiv mobil.

APARAT

Aparatul se compune dintr-un penetrometru, constituit dintr-un suport și un dispozitiv mobil de penetrare. Figura reprezintă un exemplu de aparat adecvat.



PENETROMETRU

- A. Scală gradată în zecimi de milimetru, care indică adâncimea de penetrare.
- B. Ax vertical care menține și ghidează dispozitivul mobil de penetrare.
- C. Dispozitiv de blocare și de eliberare a mobilului de penetrare, cu declanșare automată și cu durată programată.
- D. Dispozitiv care permite asigurarea verticalității mobilului de penetrare și orizontalității măsuței-suport.
- E. Dispozitiv mobil de penetrare.
- F. Recipient.
- G. Măsuța - suport.
- H. Reglaj al orizontalității măsuței.

Suportul cuprinde:

- tijă verticală pentru menținerea și ghidarea dispozitivului mobil,
- o măsută-suport orizontală,
- un dispozitiv care permite asigurarea verticalității dispozitivului mobil,
- un dispozitiv care permite verificarea orizontalității măsuței suport,
- un dispozitiv de blocare și de eliberare a dispozitivului mobil,
- o scală, gradată în zecimi de milimetru, care indică adâncimea de penetrare.

Dispozitivul mobil, constituit dintr-un material adecvat, are suprafața netedă și este caracterizat de masa, forma și dimensiunile sale.

MOD DE LUCRU

Se pregătesc probele de analizat prin una din următoarele metode:

- A. Se umplu complet 3 recipiente cu grijă, evitând să se formeze bule de aer. Se nivelează, dacă este necesar, pentru a obține o suprafață plană. Se păstrează la $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ timp de 24 h, dacă nu se prevede altfel.
- B. Se păstrează cele 3 probe de analizat la $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ timp de 24 h. Se supun probele, unei forțe de forfecare adecvate timp de 5 min. Se umplu complet 3 recipiente cu grijă, evitând să se formeze bule de aer. Se nivelează, dacă este necesar, pentru a obține o suprafață plană.

C. Se topesc 3 probe de analizat și se umplu complet 3 recipiente cu grijă, evitând să se formeze bule de aer. Se păstrează la $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ timp de 24 h, dacă nu se prevede altfel.

Determinarea adâncimii de penetrare

Se așează proba de analizat pe măsura-suport a penetrometrului. Se verifică dacă axul vertical al dispozitivului mobil este perpendicular pe suprafața probei. Se aduce temperatura dispozitivului mobil la $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Se ajustează înălțimea dispozitivului mobil astfel încât vârful acestuia să atingă suprafața probei. Se eliberează dispozitivul mobil timp de 5 s, se fixează din nou și se măsoară adâncimea de penetrare. Se repetă determinarea cu celelalte 2 recipiente.

EXPRIMAREA REZULTATELOR

Adâncimea de penetrare se exprimă în zecimi de milimetru, prin media aritmetică a rezultatelor celor 3 determinări. Dacă unele dintre rezultate se abat față de medie cu mai mult de $\pm 3\%$, se repetă determinarea și se exprimă rezultatele indicând media celor 6 determinări și deviația relativă standard.

În monografia intitulată „SEMI-SOLID PREPARATIONS FOR CUTANEOUS APPLICATION - UNGUENTA” din Suplimentul 2001 al Farmacopeei Europene ediția a III-a (1997) se regăsesc prevederile referitoare la unguente. Toate acestea sunt aplicate și pentru unguentele cu aplicare auriculară, nazală, rectală, oftalmică sau vaginală.

Preparatele semisolide pentru aplicare cutanată sunt destinate aplicării pe piele sau pe anumite mucoase pentru acțiune locală sau penetrare percutanată a substanțelor active, sau pentru acțiunea lor emolientă sau protectivă. Sunt alcătuite dintr-o bază de unguent, simplă sau compusă în care sunt dizolvate sau dispersate una sau mai multe substanțe active.

În concordanță cu compoziția, baza de unguent poate influența acțiunea preparatului și cedarea substanței active. Bazele de unguent au componenți naturali sau de sinteză și pot fi reprezentate de un sistem monofazic sau multifazic.

Dependent de natura bazei de unguent preparatul obținut are proprietăți hidrofile sau lipofile. La preparare se admite adăugarea conservanților antimicrobieni, antioxidanților, emulgatorilor, etc.

Aceste preparate care sunt destinate aplicării pe plăgi întinse, deschise sau leziuni ale pielii trebuie să fie sterile.

Preparatele semisolide cu aplicare topică se împart în:

- > pomezi;
- > creme;
- > geluri;
- > paste;
- > cataplasme.

În timpul formulării preparatelor semisolide cu aplicare cutanată trebuie demonstrată alegerea conservantului antimicrobian și eficacitatea sa. Preparatele sterile sunt obținute folosind materiale și metode care să asigure sterilitatea preparatului și să evite contaminarea și dezvoltarea microorganismelor.

Preparatele semisolide cu aplicare cutanată condiționate în recipiente unidoză trebuie să corespundă testului pentru determinarea masei sau volumului eliberat.

Se conservă în recipiente bine închise, sau dacă preparatul conține apă sau alte ingrediente volatile se păstrează în recipiente închise etanș. Se preferă recipientele de condiționare sub formă de tuburi din metal din care preparatul este ușor de extrudat. Preparatele sterile se păstrează în recipiente sterile închise etanș, impermeabile; pentru aceste preparate este prevăzut și controlul sterilității.

Eticheta conține, unde este cazul, numele conservanților antimicrobieni adăugați și arată dacă preparatul este steril.

Pomezile sunt formate din baze monofazice în care sunt dispersate substanțe solide sau lichide.

Pomezile pot fi hidrofobe, hidrofile sau emulsie A/U.

Pomezile hidrofobe pot absorbi numai cantități mici de apă. Substanțele folosite pentru obținerea acestora pot fi parafine solide, semisolide sau lichide,

uleiuri vegetale, grăsimi animale, gliceride de sinteză, ceruri și polialchilsiloxani lichizi.

Pomezile emulsie A/U pot încorpora cantități mari de apă. Aceste baze sunt hidrofobe și conțin un emulgator A/U ca lanolină, alcooli de lână, esteri ai sorbitanului, monogliceride și alcooli grași.

Pomezile hidrofile sunt preparate miscibile cu apă. Baza folosită uzual este un amestec de macrogoli lichizi și solizi (PEG). Aceștia pot conține cantități corespunzătoare de apă.

Cremele – sunt preparate care conțin o fază apoasă și una uleioasă. Pot fi hidrofobe și hidrofile.

Cremele hidrofobe au ca fază continuă faza lipofilă. Conțin emulgatori A/U: lanolina, esterii sorbitanului și monogliceride.

Cremele hidrofobe au ca fază continuă faza hidrofilă. Conțin emulgatori U/A săpunuri de sodiu sau trietanolamină, alcooli grași sulfatați sau polisorbați combinați dacă este necesar cu emulgatori A/U.

Gelurile – se obțin din substanțe lichide utilizând metode de gelificare corespunzătoare, când se obțin geluri hidrofile sau hidrofobe.

Gelurile hidrofobe (oleogelurile) sunt preparate obținute din baze constituite din parafină lichidă, și polietilenă sau grăsimi lichide gelificate cu săpunuri de aluminiu sau zinc.

Gelurile hidrofile se obțin din baze constituite din apă, glicerol sau propilenglicol folosind ca agenți de gelificare guma tragacanta, amidonul, derivații de celuloză, polimerii de carboxivinil și silicații de aluminiu și magneziu.

Pastele – sunt preparate semisolide ce conțin proporții mari de substanțe solide fin dispersate în baza de unguent.

Prevederile referitoare la sistemele terapeutice transdermice se regăsesc în monografia intitulată „PATCHES, TRANSDERMAL – Emplastră transcutanată” din Suplimentul 2001 al Farmacopeei Europene ediția a III-a (1997).

Sunt preparate farmaceutice flexibile, de formă variată, ce conțin una sau mai multe substanțe active. Sunt destinate aplicării pe pielea intactă și eliberează substanța activă în circulația generală după pasajul direct prin piele.

Trebuie să corespundă testului privind uniformitatea conținutului (testul C pentru preparatele unidoză). Se poate cere să se demonstreze eliberarea substanței active, utilizând testul „Testul de dizolvare pentru sistemele transdermice”.

Se conservă la temperatura camerei. Pe etichetă se precizează cantitatea totală de substanță activă pe pachet și doza cedată pe unitatea de timp și aria de suprafață.

IX.1. BAZE DE UNGUENT

Bazele de unguent sunt alcătuite de obicei din amestecuri de excipienți mai rar din unul singur. Din punct de vedere cantitativ acestea reprezintă cea mai mare parte dintr-un unguent și imprimă preparatului consistența dorită. Dacă sunt folosite ca atare au acțiune protectoare; la asocierea cu substanțe active vor căpăta acțiune sau rol terapeutic.

Bazele de unguent pot fi:

- liposolubile,
- de tip emulsie A/U sau U/A,
- hidrosolubile.

IX.1.1. BAZELE DE UNGUENT LIPOSOLUBILE

Bazele de unguent liposolubile sau lipofile (grase sau anhidre) conțin excipienți liposolubili care pot fi:

- hidrocarburi: vaselina, parafina, ulciul de parafină;
- gliceride naturale sau de semisinteză;
- ceruri;
- alcooli alifatici superiori;
- acizi grași superiori.

Toate aceste baze la aplicare pe piele lasă o urmă grasă care nu se poate îndepărta cu apă (nu sunt solubile în apă) și au putere mică de penetrare; în momentul în care acestea conțin componente cu proprietăți emulsive pot încorpora apă ca fază internă și se numesc baze de absorbție.

Exemplu: Unguentul simplu (F.R. X)

Unguentul cu alcooli de lână (F.R. IX)

PREPARARE

Componentele bazelor de unguent grase se tolesc, se filtrează dacă este necesar și se amestecă până la răcire.

Bazele de unguent emulsie A/U se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă până la răcire; ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent emulsie U/A se prepară prin dispersarea fazei grase topite în faza apoasă în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă până la răcire; ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent hidrosolubile se prepară în funcție de caracteristicile componentelor respective.

Substanțele active se dispersează în bazele de unguent respective în funcție de proprietățile acestora și de scopul terapeutic urmărit.

Se pot folosi conservanți antimicrobieni potriviți și antioxidanți.

DESCRIERE

Aspect omogen și să prezinte culoarea și mirosul caracteristice componentelor.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

UNGUENTUM SIMPLEX (F.R. X)

Unguent simplu

Adeps lanae anhydricus	10 g
Vaselinum album	90 g

PREPARARE

Componentele se tolesc pe baia de apă și se amestecă până la omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent omogen alb-gălbui cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Lanolina anhidră este materia grasă extrasă și purificată din lâna de oaie (*Ovis aries* L.-Bovideae). Este constituită din 95% esteri ai acizilor grași cu alcooli alifatici superiori, steroidici și triterpenici, precum și din cantități mici de acizi grași și alcooli neesterificați. Este o masă vâscoasă de consistență onctuoasă, filantă, galbenă, cu miros caracteristic. Încorporează 200-300% apă sub formă de emulsie A/U. Lanolina anhidră, topită pe baia de apă, trebuie să se prezinte sub forma unui lichid uleios, limpede și fără sediment. Este foarte ușor solubilă în alcool absolut la fierbere, benzen și cloroform, ușor solubilă în acetat de etil, acetonă, eter și eter de petrol, practic insolubilă în apă; este miscibilă în stare topită cu uleiuri vegetale și parafină lichidă. Are punctul de picurare 36-42°C.

Vaselina albă este un amestec semisolid de hidrocarburi saturate, obținute din petrol, purificate și decolorate. Este masă albă, cu aspect omogen, filantă, onctuoasă, opacă în strat gros și traslucidă în strat subțire, fără miros și fără gust. În

stare topită pe baia de apă trebuie să se prezinte ca un lichid transparent, fără sediment, fără impurități mecanice, fără miros și cu o slabă fluorescență verde-albăstruie. Este ușor solubilă în acetonă, benzen, cloroform, practic insolubilă în apă, alcool, glicerol. Este miscibilă cu uleiuri grase și parafină lichidă. Are punctul de picurare 38-55°C.

Dacă se adaugă colesterol sau alcool cetilic se mărește capacitatea de incorporare a apei; acestea se vor scădea din cantitatea de vaselină albă din formulă și nu din lanolină deoarece lanolina determină consistența preparatului.

Unguent simplu cu colesterol 1%

Colesterol	1 g
Lanolină	10 g
Vaselină albă	89 g

Unguent cetilic 4%

Alcool cetilic	4 g
Lanolină	10 g
Vaselină albă	86 g

ÎNTEBUINȚĂRI

Bază de unguent la prepararea unguentelor medicamentoase.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

IX.1.2. BAZE DE UNGUENT EMULSIE A/U

Aceste baze de unguent conțin excipienți lipofili ca fază externă și apă sau o soluție apoasă ca fază internă; au componente cu proprietăți emulsive, de exemplu lanolina, alcoolii de lână, colesterolul, ceara, span-uri, cetaceu (care au proprietăți emulsive mai slabe).

La aplicare pe piele lasă o urmă grasă care nu se îndepărtează cu apă.

Exemple - lanolina hidratată ,

- unguentul cu alcoolii de lână hidratat (F.R. IX).

ADEPS LANAE HYDROSUS (F.R. X)

Lanolină hidratată

Lanolină anhidră 75 g

Apă distilată 25 g

PREPARARE

Se topește lanolina pe baia de apă; se adaugă apa încălzită la aceeași temperatură și se triturează până la răcire și omogenizare.

DESCRIERE

Unguent vâscos, filant, omogen, de culoare alb-gălbui cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

De câte ori se prescrie lanolină se va folosi lanolina hidratată cu condiția ca substanțele active asociate să fie stabile în mediu apos. Dacă urmărim incorporarea unor cantități mari de apă sau soluție apoasă se va folosi lanolina anhidră.

Lanolina hidratată poate conține antioxidanți, dar în acest caz, acestea trebuie menționați pe eticheta recipientului.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25°C.

ÎNTREBUINȚĂRI

Nu se folosește ca atare; va intra în compoziția unor baze de unguent alături de alți excipienți lipofili.

UNGUENTUM ALCOHOLUM LANAE (F.R. IX)

Unguent cu alcoolii de lână

Alcoholus lanac 6,00 g

Alcoholum cetylstearylicum 0,50 g

Paraffinum 26,50 g

Paraffinum liquidum 67,00 g

PREPARARE

Componentele se topesc pe baia de apă la aproximativ 60°C și se triturează până la omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent de consistență semisolidă, omogen, alb sau alb-gălbui cu miros slab caracteristic. Cu apa formează emulsii stabile de tipul A/U.

OBSERVAȚII

Alcoolii de lână se obțin din lanolină și conțin alcoolii alifatici superiori, steroli și triterpene. Conțin cel puțin 28% steroli exprimați în colesterol. Sunt o

masă galbenă până la galben-brun, cu aspect ceros, fără gust, cu miros slab caracteristic. 1 g alcooli de lână încălzit până la topire cu 19 g vaselină încorporează 46 ml apă fierbinte; după răcire rezultă un unguent alb, omogen. Sunt ușor solubili în cloroform și eter, solubili în 25 părți alcool și insolubili în apă. Comparativ cu lanolina prezintă avantajele încorporării unei cantități mai mari de apă, un miros mai slab, consistență mărită asemănătoare cerii și o stabilitate mai bună.

Alcoolul cetilstearyllic este un amestec de alcooli grași superiori saturați, în care predomină alcoolul stearyllic și cetilic în proporții de aproximativ 1:1. este o masă de lamele albe sau alb-gălbui, cu aspect cristalin, de consistență onctuoasă, fără gust, cu miros slab caracteristic. Are proprietăți emulsive slabe.

ÎNTEBUIȚĂRI

Ca bază de unguent, dar nu ca atare ci hidratat.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

UNGUENT CU ALCOOLI DE LÂNĂ HIDRATAT (F.R. IX)

Unguent cu alcooli de lână	50 g
Soluție conservantă	50 g

PREPARARE

Unguentul cu alcooli de lână se topește pe baia de apă; separat pe sită se încălzește soluția conservantă și se adaugă peste unguentul topit în fir subțire triturând continuu; se triturează până la omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent de consistență semisolidă, alb sau alb-gălbui, cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Forma anhidră a unguentului cu alcooli de lână este bază de unguent liposolubilă iar forma hidratată este bază de unguent de tip emulsie A/U.

Este preferată prepararea unguentului anhidru care este mai stabil în timp. Acesta se hidratează în momentul folosirii (când se încorporează substanțele medicamentoase).

CONSERVARE

Recipiente bine închise, la loc răcoros.

IX.1.3. UNGUENTE EMULSIE U/A

Unguentele emulsie U/A au două faze:

- o fază externă reprezentată de apă sau de o soluție apoasă,
- o fază internă care este alcătuită din excipienți lipofili.

În sistem sunt prezenți componenți cu proprietăți emulsive de tip U/A, necesari pentru stabilizarea sistemului.

Emulgatorii folosiți sunt:

- anionactivi: alchilsulfați de sodiu, săpunuri de sodiu;
- cationactivi: săruri cuaternare de amoniu;
- neionici: tween-uri.

Acești emulgatori nu sunt suficienți pentru a asigura stabilitatea unguentelor și se asociază de regulă cu emulgatori lipofili care stabilizează filmul interfacial și cresc vâscozitatea fazei interne; rezultă emulgatori compuși care se numesc ceruri emulgatoare sau ceruri Lanette. Exemplu de emulgatori din care se poate obține un număr de aproximativ 12 ceruri emulgatoare sau ceruri Lanette:

Emulgatori de tip U/A:

- cetilstearilsulfat de sodiu,
- laurilsulfat de sodiu,
- cetilsulfat de sodiu,
- stearilsulfat de sodiu.

Emulgatori de tip A/U

- alcool cetilstearyllic,
- alcool cetilic,
- alcool stearyllic.

Bazele de unguent de tip U/A conțin cantități mari de apă, aceasta putând ajunge până la 70%. La aplicare pe piele nu lasă urmă grasă și pot fi îndepărtate prin spălare cu apă.

UNGUENTUM EMULSIFICANS (F.R. X)

Unguent emulgator

Alcoholum cetylstearylicum emulsificans	30 g
Paraffinum liquidum	35 g
Vaselinum album	35 g

PREPARARE

Amestecul de substanțe se topește pe baia de apă și apoi se triturează până la răcire pentru omogenizare.

DESCRIERE

Unguent omogen, cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Alcoolul cetilstearyllic emulgator sau ceara Lanette se obține din:

Cetilstearilsulfat de sodiu	10 g
Alcool cetilstearyllic	90 g
Apă	5 g

Alcoolul cetilstearyllic se încălzește pe baia de apă până la obținerea unui lichid limpede când se adaugă cetilstearilsulfatul de sodiu și apă continuând încălzirea până la evaporarea apei și obținerea unei mase omogene cu aspect tulbure.

În compoziția alcoolului cetilstearyllic emulgator intră un emulgator de tip:

- U/A (cetilstearilsulfat de sodiu) care deși este în cantitate mică determină tipul de emulsie;
- A/U (alcool cetilstearyllic) cu rolul de a stabili filmul interfacial și de a crește vâscozitatea fazei interne.

Cetilstearilsulfatul de sodiu conține în principal cetilsulfat de sodiu, stearilsulfat de sodiu în părți egale.

Parafina lichidă și vaselina nu au proprietăți emulsive.

ÎNTEBUIȚĂRI

La obținerea unguentului emulgator hidratat care se folosește ca bază de unguent la prepararea unguentelor medicamentoase.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

UNGUENT EMULGATOR HIDRATAT

Unguent emulgator	40 g
Soluție conservantă	60 g

PREPARARE

Pe baia de apă se topește unguentul emulgator și peste acesta se adaugă în fir subțire soluția conservantă încălzită la aceeași temperatură apoi se triturează până la răcire pentru omogenizare.

OBSERVAȚII

Datorită cetilstearylulfatului de sodiu din compoziția unguentului emulgator soluția conservantă se încorporează ca fază externă.

Se preferă prepararea unguentului anhidru care este mai ușor de conservat; acesta se hidratează înainte de folosire.

Unguentul emulgator hidratat se poate obține și direct din componente:

Alcoholum cetilstearyllicum emulsificans	12 g
Paraffinum liquidum	14 g
Vaselinum album	14 g
Solutio conservans	60 g

Alcoolul cetilstearyllic emulgator sau ceara Lanette se obține din: cetilstearylulfat de sodiu 1,2 g, alcool cetilstearyllic 10,8 g.

Cetilstearylulfatul de sodiu are caracter anionic și din acest motiv unguentul obținut nu se poate asocia cu substanțe cationice. Pentru a evita aceste

incompatibilități se poate folosi în locul emulgatorului anionic un emulgator neionic ca de exemplu tween 80.

Rp. Polisorbat 60	4 g
Alcool cetilstearyllic	12 g
Ulei de parafină	4 g
Vaselină	20 g
Soluție conservantă	60 g

PREPARARE

Pe baia de apă se încălzesc alcoolul cetilstearyllic, uleiul de parafină, vaselina; separat se încălzește soluția conservantă pe sită și în această soluție se adaugă polisorbatul 60. Peste amestecul lipofil se adaugă în fir subțire soluția conservantă care conține polisorbat 60, încălzită la aceeași temperatură, apoi se triturează până la răcire pentru omogenizare.

DESCRIERE

Unguent omogen, de culoare albă, cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Polisorbatul 60 (sau tween 60) este un emulgator neionic și din această cauză baza de unguent se poate asocia și cu substanțe anionice dar și cationice.

Dacă se folosește emulgator cationic (cetrimid) unguentul va fi mai puțin tolerat dar resorbția substanțelor medicamentoase va fi mai mare; această bază de unguent va fi incompatibilă cu substanțele anionice.

IX.1.4. BAZE DE UNGUENT HIDROFILE SAU HIDROSOLUBILE

Bazele de unguent hidrofile sau hidrosolubile sunt în general geluri de macromolecule care pot fi:

- naturale: algiinați, pectine, gumă tragacanta;
- semisintetice: derivați de celuloză;
- sinteză: alcool polivinilic, carbopol.

Aceste baze de unguent se întind ușor pe piele, sunt bine suportate de majoritatea pacienților și în timp prin uscare formează un film protector. Sunt lavabile și sunt preferate la aplicarea pe mucoase, pe pielea cu păr, la persoanele care nu suportă bazele de unguent grase.

- Exemplu: - unguent cu glicerol (F.R. X);
- unguent cu macrogoli (F.R. X);
 - unguent cu carbopol sau gel de carbopol.

UNGUENTUM GLYCEROLI (F.R. X)

Unguent cu glicerol

Amylum	7,00 g
Methylis parahydroxybenzoas	0,18 g
Propylis parahydroxybenzoas	0,02 g
Glycerolum	93,00 g
Aqua destillata	7,00 g

Sinonim: glicerolat de amidon, unguent de glicerină.

PREPARARE

Într-o capsulă de porțelan în prealabil cântărită și încălzită se adaugă amidonul, nipaesterii și apa încălzită la aproximativ 70°C. Se lasă la îmbibat aproximativ 10 minute, se adaugă glicerina încălzită pe baia de apă la aproximativ 90°C și se încălzește pe sită până la gelificare. Se completează cu apă încălzită la aproximativ 70°C la masa prevăzută.

DESCRIERE

Unguent omogen, incolor, translucid cu miros slab caracteristic. Higroscopic.

OBSERVAȚII

Amidonul este o pulbere fină, albă, fără miros și fără gust. Este practic insolubil în alcool și apă la o temperatură între 8-15°C. Are două componente: amilaza cu structură filiformă, solubilă în apă și amilopectina cu structură ramificată care formează o rețea tridimensională responsabilă de structura de gel.

Există mai multe sorturi de amidon în funcție de proveniență: de grâu, de porumb, de orez, de cartof. Pentru obținerea glicerinatului se preferă folosirea amidonului de grâu care are o stabilitate mai mare și gelifică la o temperatură mai scăzută.

Amidonul de porumb și de orez gelifică la temperatură mai mare, iar cel de cartof are cea mai mică stabilitate dintre aceste sorturi.

Gelificarea are loc la peste 100°C și de aceea amestecul se încălzește pe sită și nu pe baia de apă. Temperatura amestecului nu trebuie să depășească valoarea de 140°C din cauza acroleinei, care apare prin descompunerea glicerinei. Acroleina duce la obținerea unui preparat ușor colorat și imprimă acestuia un miros ranced.

Amidonul este un mediu favorabil pentru dezvoltarea microorganismelor și pentru a preveni contaminarea microbiană în preparat se adaugă nipaesterii cu rol conservant.

ACȚIUNE

Emolientă. Preparatul se folosește la îngrijirea mâinilor, la tratarea călcâielor crăpate când se asociază cu vitamina A uleioasă.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25°C. Dacă în timp seară apă se supune din nou încălzirii până la îndepărtarea apei în exces.

UNGUENTUM MAGROGOLI (F.R. X)

Unguent cu macrogoli

Macrogol 400	50 g
Macrogol 4000	50 g

Sinonim: unguent cu polietilenglicoli

PREPARARE

Amestecul se topește pe baia de apă și apoi se triturează până la răcire pentru omogenizare.

DESCRIERE

Unguent omogen, de culoare albă, cu aspect siferos, aproape fără miros.

OBSERVAȚII

Macrogoli sau carbowax-urile sau polietilenglicolii sunt polimeri de condensare ai oxidului de etilen cu apa. Sunt foarte ușor solubili în acetonă, alcool, cloroform și apă, practic insolubili în eter, parafină lichidă și uleiuri grase. Starea de agregare depinde de masa moleculară: macrogolii 200 și 400 sunt lichide

vâscoase, aproape incolore, limpezi, cu miros slab caracteristic, cu gust întâi dulce, apoi amar și ușor arzător. Macrogolii 400-1500 sunt semisolizi. Macrogolii 1500 și 4000 sunt mase solide sau foițe cu aspect ceros de culoare albă sau alb-gălbui, fără miros, cu gust slab dulceag, higroscopice.

Macrogolul 400 este un lichid incolor, pe când macrogolul 4000 este un solid alb.

Proporția celor doi macrogoli poate varia în funcție de consistența dorită: pentru o consistență mai mare se va crește proporția de macrogol 4000; pentru o consistență mai mică se va crește proporția de macrogol 400.

Dacă se dorește încorporarea unei cantități mari de apă sau de soluție apoasă se vor înlocui 5 g macrogol 4000 cu alcool cetilic și în acest unguent se va încorpora o cantitate de apă până la maxim 20% din masa unguentului.

Baza de unguent prezintă incompatibilități la asociere cu diferite substanțe medicamentoase: săruri de argint, taninuri, aspirină, peniciline, bacitracina, sulfamide, etc.

ÎNTREBUIȚĂRI

Bază de unguent la obținerea diferitelor unguente medicamentoase.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la cel mult 25°C. Nu se păstrează în recipiente de polietilenă (prezintă incompatibilități cu macrogolii).

HIDROGEL DE METILCELULOZĂ 5%

Metilceluloză		5 g
Glicerină		10 g
Soluție conservantă	ad.	100 g

PREPARARE

Metilceluloza se aduce treptat peste soluția caldă de nipaesteri. Se agită aproximativ 10 minute și dispersia obținută se ține circa 40 minute în baia de gheață. Se adaugă glicerina și se completează cu apă la masa prevăzută. Se agită pentru omogenizare, evitând incorporarea aerului.

DESCRIERE

Unguent omogen, translucid, cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Metilceluloza este derivat de semisinteză al celulozei și este o macromoleculă neionogenă. Îmbibarea cu apă a metilcelulozei se realizează la cald; încălzirea prelungită sau temperatura prea ridicată pot duce la precipitarea metilcelulozei. După îmbibare dispersarea în apă se realizează la rece. Glicerina nu este folosită ca agent de umectare, ci se folosește pentru obținerea unguentului vâscos și aderent.

Metilceluloza nu este mediu favorabil dezvoltării microorganismelor, dar prezența acestora determină scăderea vâscozității din această cauză se folosește amestecul de nipaesteri ca agent antimicrobian.

ÎNTREBUNȚĂRI

Gelul de metilceluloză se folosește la prepararea gelurilor medicamentoase.

CONSERVARE

Recipiente bine închise.

GEL DE CARBOPOL 1%

Carbopol 940	1 g
Glicerină	12 g
Sol. NaOH 10%	3 g
Sol. Fenosept 0,2%	1 g
Apă până la	100 g

PREPARARE

În flacon tarat, cu o baghetă introdusă în el, se cântărește glicerina, soluția fenosept 0,2% și aproximativ 70 g apă. Se presară carbopolul sub agitare și se lasă la îmbibat. După îmbibare se adaugă soluția NaOH 10% diluată cu 10 g apă, se omogenizează și se completează cu apă la masa prevăzută.

DESCRIERE

Unguent omogen, incolor translucid cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Carbopolii sunt polimeri de carboxivinil, solubili în soluții de hidroxizi alcalini și parțial solubili în apă. Au tendința de a se aglomera în apă și se presară deasupra apei sub agitare. Se pot lăsa la îmbibat până la 24 ore. La adăugarea NaOH are loc dizolvarea și gelificarea în același timp.

Gelul de carbopol este stabil la un pH cuprins între 5,5-10; un exces de NaOH duce la scăderea consistenței, aceasta nu este influențată de temperatură.

Pentru neutralizare se poate folosi și trietanolamina.

Este un gel anionactiv și nu se poate asocia cu substanțe cationactive.
Concentrația în carbopol poate varia 0,5-5% în funcție de consistența dorită.

ÎNTREBĂRI

Bază de unguent la obținerea unguentelor medicamentoase.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

IX.2. UNGUENTE MEDICAMENTOASE

Unguentele medicamentoase se obțin prin încorporarea substanțelor active într-o bază de unguent

În funcție de modul de dispersare al substanțelor active în baza de unguent, unguentele medicamentoase se clasifică în:

- unguente-soluții,
- unguente-emulsii,
- unguente-suspensii,
- unguente-polifazice.

IX.2.1. UNGUENTE SOLUȚIE

În unguentele soluție substanțele active sunt dizolvate în baza de unguent.
Când substanțele active sunt prescrise în cantități aflate în limita coeficientului de solubilitate se vor dizolva în baza de unguent potrivită cu obținerea unui unguent-soluție. Dacă substanțele active sunt prescrise în cantități care depășesc coeficientul de solubilitate nu se recomandă dizolvarea la cald a acestor substanțe active deoarece în timp pot recristaliza ci se preferă obținerea de la început a unui unguent-suspensie.

În cazul substanțelor active liposolubile se întâlnesc două situații:

- 1. substanțele active sunt lichide și se vor încorpora în baza de unguent lipofilă la temperatura camerei;
- 2. substanțele active sunt solide și se vor dizolva în baza de unguent topită la circa 60°C, triturând până la omogenizare și răcire.

Substanțele solide care formează amestecuri eutectice se încorporează în baza de unguent la temperatura camerei. Substanțele solide volatile (camfor, mentol, etc.) se încorporează în baza de unguent încălzită la aproximativ 30°C; se

pot dizolva în baza de unguent topită numai în flacon închis, care se va deschide numai după răcirea completă a unguentului.

(1)

UNGUENTUM CAMPHORAE

Unguent camforat

Camphora	10 g
Unguentum simplex	90 g

PREPARARE

Se pulverizează camforul la mojar cu ajutorul unei mici cantități de alcool; se adaugă treptat unguentul simplu încălzit la circa 30°C și se triturează până la dizolvarea camforului și preparatul se omogenizează și se răcește.

DESCRIERE

Unguent alb-gălbui, omogen, cu miros caracteristic de camfor.

OBSERVAȚII

Camforul este o substanță greu solubilă în apă, dar ușor solubilă în uleiuri și grăsimi; nu se poate dizolva la cald în unguentul simplu deoarece s-ar pierde un procent destul de mare din camfor. Pentru a ușura prepararea acestui unguent pulverizarea camforului la mojar se realizează prin intermediu volatil.

Se pot folosi și alte metode de preparare:

I dizolvarea la cald – într-un flacon (care poate fi închis) se aduce camforul și unguentul simplu, și flaconul se aduce pe baia de apă unde se menține până la topirea unguentului simplu și dizolvarea camforului. Se agită și se deschide doar după răcirea completă.

II se dizolvă camforul într-o cantitate minimă de solvent volatil (preferabil eterul care este mai ușor volatil) și se încorporează în baza de unguent

încălzită la circa 30°C. Triturarea se face până la evaporarea eterului și dizolvarea camforului.

III se poate folosi ca bază de unguent unguentul cu macrogol în care se dizolvă camforul la circa 30°C sau la o temperatură mai ridicată (60°C) dar în flacon închis.

AȚIUNE

Antipruriginoasă, antiseptică locală datorită camforului.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros.

UNGUENT SALIFORM

Methyl salicilas	- lichid	3,75 g
Camphora	} <i>amestec eutectic</i>	0,25 g
Mentholum		0,08 g
Acidum salicylicum		1,65 g
Chlorophormium		1,60 g
Excipiens	q. s. ad.	100,00 g

PREPARARE

Se triturează în mojar mentolul, camforul, acidul salicilic; peste amestecul eutectic format se adaugă unguentul simplu în mici porțiuni și sub triturare continuă. Se încorporează apoi cloroformul și salicilatul de metil; se omogenizează.

DESCRIERE

Unguent alb-gălbui, omogen, cu miros caracteristic.

OBSERVAȚII

Camforul și mentolul se află în limita coeficientului de solubilitate în bazele grase. Acidul salicilic nu se află în limita coeficientului de solubilitate, dar formează cu camforul și mentolul un amestec eutectic care favorizează dispersarea sa moleculară; lichidul obținut este miscibil cu unguentul simplu.

Salicilatul de metil este un lichid incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic aromatic, persistent, cu gust dulceag și arzător. Este miscibil cu alcoolul, eterul și uleiurile grase și este foarte greu solubil în apă.

Cloroformul și salicilatul de metil sunt substanțe lichide miscibile cu bazele grase; se pot încorpora odată cu eutecticul în baza de unguent sau la final.

Toate substanțele sunt lipofile și pentru a prepara un unguent-soluție este necesară o bază lipofilă anhidră. Dacă s-ar folosi vaselina s-ar obține un preparat cu o consistență prea mică. Lanolina influențează favorabil consistența preparatului, aderența și absorbția substanțelor active.

ÎNTREBUINȚĂRI

În tratamentul afecțiunilor reumatismale, având acțiune revulsivă, antipruriginoasă, antiseptică locală.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros, ferit de lumină.

UNGUENT CU XILOCAINĂ 2%

Xilocaină clorhidrică 2 g

Hidrogel de carbopol 934 ad. 100 g

M. f. unguent

D. s. extern.

PREPARARE

Se dizolvă xilocaina clorhidrică într-o cantitate minimă de apă (circa 2 g) și soluția obținută se adaugă peste hidrogelul de carbopol treptat și sub agitare.

DESCRIERE

Se obține un gel translucid.

OBSERVAȚII

Xilocaina clorhidrică este o substanță ușor solubilă în apă și soluția obținută se poate încorpora într-un hidrogel, de exemplu gelul de carbopol sau de metilceluloză. Se poate folosi și xilocaina bază care se va dizolva în alcool și acesta va fi scăzut din apa folosită la prepararea gelului de carbopol. Ca bază de unguent se poate folosi și unguentul cu macrogol în care xilocaina bază se dizolvă la cald într-o porțiune de macrogol fluidificat și se amestecă apoi cu restul de macrogol solid, triturând până la omogenizare și răcire.

ÎNTREBUINȚĂRI

Are acțiune anestezică locală și se folosește în stomatologie, la utilizarea sondelor de intubație rino-traheale, cateterismelor naso-gastrice și uretrale. Gelul de carbopol este preferat la aplicarea pe mucoase.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros.

IX.2.2. UNGUENTE SUSPENSIE

În aceste unguente substanțele active sunt suspendate în baza de unguent.

PREPARARE

Substanțele active solide se pulverizează la mojar și se adaugă:

- A o cantitate egală de excipient topit,
- B uleiul de parafină sau uleiul vegetal existent în formulă,
- C o cantitate egală de ulei de parafină sau ulei vegetal care nu există în formulă și care se scade din baza de unguent; se poate adăuga cel mult 5% ulei de parafină sau ulei vegetal pentru a nu influența considerabil consistența preparatului, apoi se adaugă restul de excipient sau bază de unguent semifluidificat și se triturează până la omogenizare și răcire.

FORMA FARMACEUTICĂ	DIMENSIUNEA PARTICULELOR	DIMENSIUNEA PARTICULELOR
	90%	10%
Unguente-suspensii	Cel mult 50 μ m	Cel mult 100 μ m
Suspensii	Cel mult 50 μ m	Cel mult 180 μ m
Unguente-oftalmice susp.	Cel mult 25 μ m	Cel mult 50 μ m
Suspensii oftalmice	Cel mult 25 μ m	Cel mult 50 μ m

UNGUENTUM HYDROCORTIZONI ACETATIS 1% (F.R. X)

Unguent cu acetat de hidrocortizon 1%

Hydrocortisoni acetat	1,00 g
Cholesterolum	3,50 g
Adeps lanae anhydricus	8,00 g
Vaselinum	80,50 g
Paraffinum	7,00 g

PREPARARE

Se topesc componentele grase pe baia de apă; peste acetatul de hidrocortizon pulverizat la mojar se adaugă o porțiune aproximativ egală de excipient topit; se triturează pentru omogenizare și se adaugă treptat sub triturare continuă restul bazei de unguent semifluidificate; se triturează până la omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent omogen, de consistență semisolidă, alb-gălbui, cu miros caracteristic de lanolină.

OBSERVAȚII

F.R. X prevede la obținerea unguentului cu acetat de hidrocortizon 1% folosirea unei baze de unguent potrivite.

Formula prezentată este din F.R. IX și seamănă cu compoziția produsului industrial.

Colesterolul este o pulbere cristalină albă sau slab gălbuie sau foi cristaline sidefii, fără miros și fără gust.

Componentele bazei de unguent au puncte de topire diferite: colesterolul 147-150°C, lanolina 36-42°C, vaselina 38-55°C, parafina solidă 50-57°C. Colesterolul nu se poate topi pe baia de apă și se va dizolva la aproximativ 70°C în restul componentelor topite.

Dispersarea uniformă a acetatului de hidrocortizon se realizează prin triturarea cu o porțiune aproximativ egală de excipient topit; pentru dispersarea sa se mai poate folosi 1 g de ulei de parafină care va fi scăzut din vaselină.

Preparatul industrial are compoziție asemănătoare, dar nu conține parafină solidă și este ușor hidratat, conținând 1% apă.

ÎNTREBUIȚĂRI

Are acțiune antiinflamatoare, acetatul de hidrocortizon fiind un antiinflamator steroidian.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros. Separanda

❧ UNGUENTUM PHENYLBUTAZONI 4%(F.R. X)

Unguent cu fenilbutazonă

Phenylbutazonum 4 g

Unguentum simplex 96 g

PREPARARE

Se triturează la mojar fenilbutazona; se adaugă o cantitate aproximativ egală de unguent simplu semisolid și se triturează pentru omogenizare, se adaugă treptat

sub triturare continuă restul bazei de unguent semifluidificate; se triturează până la omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent semisolid, slab gălbui, cu miros slab caracteristic de lanolină.

OBSERVAȚII

Fenilbutazona este o pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust slab amar. Este foarte greu solubilă în apă și în substanțele grase, insolubilă în uleiuri și grăsimi. Unguentul preparat va fi un unguent-suspensie.

Dispersarea uniformă a fenilbutazonei se realizează prin triturarea cu o porțiune aproximativ egală de excipient topit. Pentru dispersarea sa se mai pot folosi 4 g de ulei de parafină care va fi scăzut din unguentul simplu.

ÎNTREBUIȚĂRI

Are acțiune antiinflamatoare, fenilbutazona fiind un antiinflamator nesteroidian folosit în tratamentul afecțiunilor reumatismale.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros.

UNGUENTUM ZINCI OXYDI 10 % (F.R. X)

Unguent cu oxid de zinc

Zinci oxydum 10 g

Unguentum simplex 90 g

PREPARARE

Se triturează la mojar oxidul de zinc, se adaugă o cantitate aproximativ egală de unguent simplu semisolid și se triturează pentru omogenizare. Se adaugă treptat sub triturare continuă restul bazei de unguent semifluidificate; se triturează până la omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent semisolid, slab gălbui cu miros slab caracteristic de lanolină.

OBSERVAȚII

Oxidul de zinc are tendința de a se aglomera și din această cauză se va trece prin sita nr. V.

Nu se poate folosi uleiul de parafină pentru dispersarea omogenă a oxidului de zinc deoarece este necesară o cantitate de 10 g care ar diminua consistența unguentului.

ÎNTEBUIȚĂRI

Are acțiune absorbantă, astringentă datorită oxidului de zinc și se folosește în tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale pielii.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros.

UNGUENTUM ZINCI OXYDI CUM ACIDO SALYCILICO (F.R. IX)

Unguent cu oxid de zinc și acid salicilic

Acidum salicylicum 2 g

Zinci oxydum 25 g

Amylum tritici 25 g

Vaselinum album 48 g

Sinonim: Pastă Lassar

PREPARARE

Se pulverizează acidul salicilic la mojar, se adaugă oxidul de zinc în porțiuni mici și sub triturare, apoi adăugăm amidonul. Pulberea compusă se trece prin sita VII. Peste pulberea din mojar se adaugă vaselina topită în porțiuni mici triturând după fiecare adăugare. Se lucrează în mojar încălzit în prealabil.

DESCRIERE

Unguent alb, omogen, de consistență tare, miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Acidul salicilic este prescris în cantitate mai mare decât coeficientul de solubilitate, oxidul de zinc și amidonul sunt insolubile în vaselină, cele trei

componente vor fi suspendate în vaselină; unguentul conține 52% substanțe solide suspendate, este deci o pastă.

Nu se folosește la preparare unguent simplu datorită conținutului în lanolină care-i crește consistența; vaselina este baza de unguent corespunzătoare pentru a obține un preparat cu consistență corespunzătoare.

Obținerea unui preparat omogen se realizează prin folosirea unui mojar încălzit și a excipientului topit. În cazul unui mojar rece vaselina s-ar solidifica în contact cu pereții reci ai mojarului și am obține un preparat necorespunzător cu grunji.

Oxidul de zinc are tendința de a se aglomera; se trece amestecul obținut prin sită VII dacă avem la dispoziție o sită cu fir de plastic; acidul salicilic reacționează cu metalele și nu vom folosi la preparare ustensile metalice și nici sită cu fir metalic.

Conform F.R. IX, în timp în acest unguent se pot forma grunji, caz în care nu se mai folosește.

De câte ori este prescris „Pasta zinco oxydi” se va elibera unguentul cu următoarea formulă:

Zinci oxydum (VII)	25 g
Amylum tritici	25 g
Vaselinum album	50 g

ACȚIUNE

Absorbantă, antiseptică, astringentă; este folosit în tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale pielii.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, loc răcoros.

Rp. Acid benzoic

1,20 g

Acid salicilic

0,60 g

Unguent emulgator

20,00 g

M. f. unguentum

D. S. extern

nu se conservă pe ustensile metalice

ang. simplu sau vaselina

PREPARARE

Se pulverizează acidul salicilic la mojar, se adaugă acidul benzoic și se triturează pentru omogenizare. Separat se topește unguentul emulgator și se adaugă 2 g unguent topit peste amestecul de pulberi din mojar. Se triturează pentru omogenizare și se adaugă treptat restul de unguent semifluidificat treptat. Se triturează până la răcire și solidificare.

DESCRIERE

Unguent alb, omogen, miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Acidul benzoic și acidul salicilic sunt suspendate în baza de unguent și pentru a asigura dispersarea uniformă a acestora se pot adăuga 2 g ulei de parafină care se scad din unguentul emulgator.

Dacă se folosește unguentul emulgator hidratat se va obține un unguent polifazic în care soluția conservantă va fi emulsionată ca fază internă, iar acidul benzoic și acidul salicilic suspendate în baza de unguent.

Ca bază de unguent putem folosi unguentul simplu sau vaselina. Dezavantajul folosirii vaselinei ca bază de unguent în acest caz este obținerea unui preparat cu o consistență prea mică.

Nu se poate folosi unguentul cu macrogol (este influențată cedarea substanțelor active) și nici glicerolatul de amidon (are consistența foarte scăzută).

Acidul salicilic nu se cântărește cu ustensile metalice.

ÎNTEBUNȚĂRI

Are acțiune antimicotică și se folosește în tratamentul pitiriazisului verzicolôr (micoză a pielii localizată la nivelul gâtului, umerilor, părții superioare a toracelui sub formă de pete cafenii care se albesc la soare). Pe timpul zilei, dimineața, se tamponează pielea cu soluție hidroalcoolică de iod, acid benzoic și acid salicilic, iar seara se folosește acest unguent.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, loc răcoros.

IX.2.3. UNGUENTE EMULSIE

Se întâlnesc, mai ales în practica de receptură, situații în care substanțele active sunt insolubile în baza de unguent în care trebuie încorporate, dar sunt ușor solubile într-un solvent nemiscibil cu această bază. Preparatul se obține dizolvând substanțele în acest solvent și încorporând soluția obținută, sub formă de emulsie, în baza de unguent respectivă.

Unguentele-emulsii obținute pot fi de tip A/U sau U/A și conțin de obicei o fază externă semisolidă și o fază internă lichidă, cele două faze sunt nemiscibile.

IX.2.3.1. UNGUENTE-EMULSIE DE TIP A/U

PREPARARE

Pentru prepararea unguentelor-emulsie de tip A/U:

- baza de unguent trebuie să conțină un emulgator de tip A/U: lanolina, alcoolii de lână, colesterolul, alcoolul cetilic;
- substanțele active solubile în apă se dizolvă într-o cantitate minimă de apă și se emulsionează în baza de unguent la cald sau la temperatura camerei;

1. Încorporarea la cald: baza de unguent se topește pe baia de apă; separat pe sită se încălzește soluția apoasă la aceeași temperatură sau la o temperatură ceva mai ridicată și se adaugă în fir subțire peste baza de unguent sub triturare continuă; se continuă triturarea până la răcire și omogenizare.

2. Încorporarea la temperatura camerei: peste baza de unguent aflată la temperatura camerei se adaugă soluția apoasă în fir subțire sub triturare continuă; se continuă triturarea până la emulsionare. Dacă soluția apoasă este în cantitate prea mică pentru a evita pierderile de soluție se aduce baza de unguent peste soluția preparată la mojar.

Dacă substanțele active sunt puțin solubile în apă se preferă suspendarea lor în baza de unguent. Se preferă obținerea unguentelor-suspensie și la substanțele ușor solubile în apă dar care sunt prescrise în cantități mari.

Rp. Mentoli	0,25 g
Procaini hydrocloridi	
Ephedrinii hydrocloridi aa	0,20 g
Solutiones aluminii acetico-tartarici	1,00 g
Unguenti simplicis	20,00 g
M. f. unguentum	
D. s. extern	

PREPARARE

Se pulverizează mentolul la mojar. Se adaugă unguentul simplu semifluidificat, triturând până la dizolvarea mentolului. În alt mojar se dizolvă procaina clorhidrică și efedrina clorhidrică într-o cantitate de 1 gram de apă. Peste această soluție se adaugă soluția de acetotartrat de aluminiu în picături și apoi unguentul mentolat. Se triturează până la emulsionare.

DESCRIERE

Unguent alb-gălbui, omogen, miros caracteristic de mentol.

OBSERVAȚII

Mentolul este o substanță liposolubilă. Procaina și efedrina clorhidrică sunt solubile în apă.

Baza de unguent folosită trebuie să asigure dizolvarea mentolului și emulsionarea soluției de acetotartrat de aluminiu și a soluției apoase preparate; lanolina are capacitatea de emulsionare a apei ca fază internă a unei emulsii de tip U/A.

Pentru a favoriza dizolvarea mentolului acesta se pulverizează și se utilizează unguentul simplu ușor încălzit.

În acest caz soluția apoasă este în cantitate mică și se adaugă unguentul simplu peste soluția apoasă din mojar și nu invers cum se procedează de obicei.

ÎNTEBUIȚĂRI

Are acțiuni antipruriginoasă (mentolul), anestezic locală (procaina), vasocconstrictoare (efedrina), antiinflamatoare (soluția de acetotartrat de aluminiu).

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, loc răcoros.

IX.2.3.2. UNGUENTE-EMULSIE DE TIP U/A

În general bazele de unguent hidrofile au proprietăți emulsive slabe; incorporarea soluțiilor uleioase în cantități foarte mici se face sub formă de cvasiemulsii. Incorporarea soluțiilor uleioase se datorează consistenței mari a unguentului și nu proprietăților emulsive ale acestora. Pentru a crește capacitatea de incorporare a soluțiilor uleioase se pot adăuga polisorbați; incorporarea se face de obicei la temperatura camerei.

7
Rp. Retinoli acetatis 300 000 UI

Unguenti gliceroli 40 g

M.f. unguentum

D.S. extern

PREPARARE

Se aduce unguentul cu glicerol la mojar. În acesta se încorporează 1 ml soluție uleioasă vitamina A de 300 000 UI; se triturează până la emulsionare.

DESCRIERE

Unguent translucid cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Unguentul cu glicerol are slabe proprietăți emulsive. Încorporarea soluției uleioase se face mai mult datorită consistenței ridicate a unguentului; se obține o cvasiemulsie.

Se preferă folosirea soluției concentrate de vitamina A uleioasă. În cazul în care se prescrie o cantitate mai mare de soluție uleioasă, se va adăuga tween 80 în proporție de 2,5% din masa unguentului și se va obține un unguent-emulsie de tip U/A.

AȚIUNE

Preparatul are acțiune emolientă datorită unguentului cu glicerol și epitelizantă datorită vitaminei A. Vitamina A uleioasă este condiționată în fiole de 1 ml cu o concentrație de 300 000 UI, sau în flacoane de 10 ml, cu o concentrație de 30 000 UI pe ml.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25°C.

IX.2.4. UNGUENTE POLIFAZICE

Unguentele polifazice sunt reprezentate de unguentele-emulsie-suspensie. Substanțele active sunt încorporate sub formă de emulsie, sau de suspensie, sau sunt dizolvate în baza de unguent.

La prepararea acestor unguente se respectă regulile de la obținerea unguentelor-emulsii, a unguentelor-suspensii, eventual a unguentelor-soluții.

Y Rp. Acidi salicilici 2,50 g

Resorcinoli 2,00 g

Sulfuris praecipitati 2,50 g

Unguenti simplici q. s. ad. 50,00 g

M. f. unguentum

D. S. extern

PREPARARE

Se pulverizează acidul salicilic la mojar, se adaugă sulful precipitat și se omogenizează. Peste pulberea compusă se adaugă o porțiune aproximativ egală de unguent topit și se triturează pentru omogenizare. Se adaugă restul de unguent semifluidificat triturând până la răcire și omogenizare. Se dizolvă rezorcina într-o cantitate egală de apă și soluția apoasă se adaugă treptat în unguentul preparat anterior, triturând până la emulsionare. Se va adnota rețeta cu modificarea făcută.

Rp. Acidi salicylici	2,50 g
Resorcinoli	2,00 g
Sulfuris praecipitati	2,50 g
Aqua destilata	2,00 g
Unguenti simplicis q. s. ad.	50,00 g

M. f. unguentum

D. s. extern

DESCRIERE

Unguent omogen, slab gălbui, cu miros slab caracteristic.

OBSERVAȚII

Acidul salicilic se prezintă sub formă de cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust caracteristic dulceag, apoi acru. Se dizolvă parțial în baza de unguent.

Rezorcina se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă. La lumină se colorează în slab roz-cenușiu. Este solubilă în apă în raport de 1:1; se dizolvă în 2 g apă și se obțin 4 g soluție apoasă care se va încorpora ca fază internă în unguentul simplu datorită proprietăților emulsive ale lanolinei.

Sulful precipitat este insolubil în baza de unguent; are tendința de aglomerare și pentru a preveni aglomerarea se va trece prin sita VII. Pentru a asigura dispersarea uniformă a substanțelor insolubile în baza de unguent, acestea se vor tritura cu o porțiune egală de bază de unguent topit.

ACȚIUNE

Are acțiune cheratolitică, antiseptică fiind folosită în tratamentul eczemelor uscate.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25°C. În timp se poate colora în roz din cauza oxidării rezorcinei.

Rp. Hydrocortisoni acetatis	0,10 g
Ichthammoli	0,50 g
Sulfuris praecipitati	
Resorcinoli	aa 0,70 g
Talci	
Zinci oxydi	aa 1,00 g
Retinoli acetatis	150 000 UI
Adeps lanae	
Vaselini	aa 10,00 g

M. f. unguentum

D. s. extern

PREPARARE

Se prepară la mojar o pulbere compusă alcătuită din hidrocortizon acetat, sulf precipitat, talc și oxid de zinc. Se triturează cu 5 ml soluție uleioasă de vitamina A. Se adaugă amestecul semifluidificat de lanolină și vaselină. Se triturează până la răcire și omogenizare.

În alt mojar se dizolvă rezorcina într-o cantitate egală de apă. Se adaugă unguentul preparat anterior și se triturează până la emulsionare. La final se adaugă ihtiolul și se amestecă până la obținerea unui preparat omogen.

DESCRIERE

Unguent omogen, culoare brună, miros caracteristic datorită ihtiolului.

OBSERVAȚII

Hidrocortizonul acetat, talcul, sulful precipitat și oxidul de zinc sunt insolubile în baza de unguent.

Rezorcina este solubilă în apă în raport de 1:1 și se va încorpora sub formă de soluție apoasă, ca fază internă a unei emulsii de tip A/U, aceasta fiind posibilă datorită prezenței lanolinei care este emulgator de tip A/U.

Vitamina A uleioasă este miscibilă cu baza de unguent; se preferă folosirea soluției diluate pentru a asigura dispersarea uniformă a substanțelor insolubile în baza de unguent.

Ichtiolul este miscibil cu lanolina și vaselina; nu este miscibil cu uleiurile și din această cauză nu se va amesteca cu soluția de vitamina A uleioasă sau cu o altă soluție uleioasă; se încorporează la sfârșit pentru a observa omogenitatea preparatului.

ACȚIUNE

Antiinflamator, antiseboreic, absorbant, antiseptic, epitelizant, cheratoplastic. Se folosește ca antiacneic.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, maxim 25°C.

Rp. Pix liquidae

Talci	aa	2,00 g
Zinci oxydi		
Sol. calcii hydroxidi		
Helianthi olei	aa	5,00 g
Adipis lanæ		
Vaselini	aa	15,00 g

M. f. unguentum

D. s. extern

PREPARARE

Se pulverizează talcul și oxidul de zinc la mojar; separat într-o eprubetă se prepară linimentul din uleiul de floarea-soarelui și soluția de hidroxid de calciu. Linimentul se adaugă peste pulberea compusă din mojar și se omogenizează. Peste amestecul din mojar se adaugă baza de unguent semifluidificată (amestecul de lanolină și vaselină). Se triturează până la răcire și omogenizare. În final se adaugă gudronul vegetal și se omogenizează.

DESCRIERE

Unguent cu aspect omogen, culoare brună și miros caracteristic.

OBSERVAȚII

Gudroanele vegetale se obțin, prin distilare uscată, din părțile lemnoase ale unor arbori sau arbuști. De obicei, în general nu sunt miscibile cu vaselina și grăsimile; pentru încorporarea lor în bazele de unguent grase este necesară folosirea unui agent emulsiv: lanolină, tween 80, gel de tragacanta, săpun alcalin. De obicei se folosește lanolina în cantitate egală sau dublă față de gudron.

Pix liquida este un gudron vegetal; se amestecă cu vaselina dar separă în timp, din această cauză se folosește ca agent emulsiv lanolina.

Talcul și oxidul de zinc sunt insolubile în baza de unguent.

Dacă într-o formulă sunt prezente componentele unui liniment, acestea sunt încorporate fie separat, fie sub formă de liniment. În cazul nostru cele 4 g de liniment se folosesc pentru dispersarea uniformă a componentelor insolubile în baza de unguent.

Dacă în formulă ar fi fost prevăzute cel puțin 4 g de ulei de floarea-soarelui acestea s-ar fi folosit la dispersarea talcului și oxidului de zinc, soluția de hidroxid de calciu putând fi încorporată separat.

ACȚIUNE

Preparatul are acțiune cicatrizantă, astringentă fiind folosită în tratamentul psoriazisului.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de lumină, maxim 25°C.

IX.3. UNGUENTE DE PROTECȚIE

CREME BARIERĂ

Unguentele de protecție sunt folosite pentru a proteja tegumentele față de acțiunea nocivă a unor noxe dermice care pot să intervină în cadrul unor procese de muncă în industrie, laboratoare, agricultură.

Unguentele de protecție sunt folosite în scop profilactic; se mai numesc și „cremă barieră” deoarece formează un film, o barieră mecanică față de substanțele nocive.

Dată fiind varietatea și complexitatea noxelor dermice nu poate exista un unguent de protecție universal care să fie eficace în toate cazurile.

Cea mai utilizată clasificare a unguentelor de protecție cuprinde două mari categorii:

- 1. unguente hidrofobe: au acțiune de protecție față de substanțele hidrofile: apă, soluții apoase ale diferitelor substanțe, soluții alcaline, soluții acide. Unguentele hidrofobe se prezintă în general ca baze de unguent lipofile anhidre sau a bază de emulsie de tip A/U.

- 2. unguente hidrofile: au acțiune de protecție față de substanțele lipofile: grăsimi, uleiuri grase, solvenți organici, derivați de petrol, gudroane, lacuri. Au drept componente hidrogeluri, polietilenglicoli cât și baze de unguent emulsie de tip U/A.

Alături de componentele cu acțiune protectoare propriu-zisă (hidrofobe sau hidrofile) în unguentele de protecție se mai pot asocia componente cu acțiune antibacteriană, antimicotică, agenți conservanți, aromatizanți.

IX.3.1. UNGUENT DE PROTECȚIE HIDROFOB

Cera flava		
Paraffinum	aa	15 g
Paraffinum liquidum		25 g
Stearinum		5 g
Vaselinum		40 g

Acest unguent de protecție se prezintă sub forma unei baze de unguent lipofilă, anhidră.

PREPARARE

Se încălzesc componentele într-o capsulă de porțelan pe baia de apă la temperatura de 60-70°C; amestecul fluid se triturează până la răcire.

DESCRIERE

Unguent omogen, alb-gălbui.

OBSERVAȚII

Formula reprezintă un exemplu tipic de unguent de protecție hidrofob care aplicat pe tegumente formează un film continuu lipofil. Acidul stearic prezent în formulă are capacitatea de a acoperi porii pielii. Preparatul nu conține apă deoarece un unguent emulsie, chiar de tip A/U, pătrunde în piele, nu are numai acțiune de suprafață, iar continuitatea filmului protector ar fi întreruptă de faza internă hidrofilă.

Eficacitatea unguentului ar fi și mai mare dacă în locul uleiului de parafină s-ar folosi ulei de silicon, care este substanța cea mai indicată pentru preparatele

protectoare hidrofobe. Este bine tolerat de tegumente, puternic hidrofob și formează o peliculă continuă pe piele; deși sunt pelicule hidrofobe peliculele de siliconi rămân permeabile pentru vaporii de apă din piele deci nu împiedică transpirația și evită riscul de macerare al pielii.

Pentru a fi eficient uleiul de silicon se prescrie în proporție de cel puțin 20% din masa de unguent. Deoarece nu este miscibil cu majoritatea excipienților, pentru dispersarea lui se adaugă alcool cetilic, cetaceu, span-uri.

În unguent se pot adăuga și unele substanțe antimicotice sau antimicrobiene în cazul în care în mediul umed în care se lucrează sunt prezente bacterii sau fungi.

ÎNTREBUNȚĂRI

Unguent de protecție pentru muncitorii care lucrează cu mâinile în apă, în soluții apoase sau alte lichide hidrofile.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la loc răcoros.

IX.3.2. UNGUENT DE PROTECȚIE HIDROFIL

Methylcellulosum	3,3 g
Bentonitum	1,5 g
Paraffinum liquidum	2,5 g
Vaselinum	5,0 g
Adeps lanae	1,0 g
Cera flava	1,0 g
Sorbomagrogoli oleas 300	1,0 g
Solutio acidi borici 3 %	5,0 g
Oleum lavandulae	0,4 g
Vanillinum	0,03 g
Solutio conservans	100,0 g

Formula conține o fază lipofilă constituită din vaselină, lanoliuă, ceară galbenă și ulei de parafină și o fază hidrofilă constituită din hidrogelul de metilceluloză și bentonită. Faza lipofilă este emulsionată în cea hidrofilă datorită prezenței în formulă a polisorbatiului 80 cât și a hidrogelului de metilceluloză și bentonitei, obținându-se o emulsie de tip U/A.

PREPARARE

Pentru a ușura și a scurta timpul de preparare se realizează inițial un gel de metilceluloză 5% și un gel de bentonită 10% folosind ca vehicul soluția conservantă. Se amestecă 66 g de gel de metilceluloză 5% cu 1,5 g gel de bentonită 10% și se încorporează prin triturare polisorbatul 80 și soluția de acid boric 3%.

Separat se tolesc pe baia de apă într-o capsulă de porțelan vaselina, lanolina, ceara galbenă și uleiul de parafină și se triturează până la răcire. Faza lipofilă astfel obținută se încorporează în amestecul obținut din cele două geluri și

se triturează pentru omogenizare. În final se adaugă uleiul de lavandă și vanilina dizolvată într-un gram de alcool.

DESCRIERE

Unguent omogen, alb-gălbui, cu miros de vanilină și levănțică.

OBSERVAȚII

Gelul de metilceluloză se prepară prin înbibarea prealabilă a metilcelulozei cu o porțiune din soluția conservantă încălzită la 40-50°C; după un repaus de o jumătate de oră se adaugă restul de apă rece și se menține la frigider până la obținerea unui gel cu aspect traslucid.

Gelul de bentonită se obține prin adăugarea bentonitei în porțiuni mici și sub agitare peste soluția conservantă încălzită la 70-80°C. se lasă în repaus 24 h după care se omogenizează și se completează la greutate cu soluție conservantă.

Soluția de acid boric imprimă preparatului un pH ușor acid, care asigură o bună tolerabilitate cu atât mai mult cu cât preparatul se menține un timp mai îndelungat în contact cu pielea.

Componentele lipofile din formulă fac ca unguentul să fie mai emolient, să nu se usuce după întindere pe piele; din acest punct de vedere bazele emulsii de tip U/A sunt preferate unguentelor geluri.

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește ca unguent de protecție hidrofil protejând tegumentele de acțiunea solvenților organici. Unguentul se aplică pe mâini și se așteaptă 5-10 minute să se usuce; după 4 ore se spală mâinile și se aplică unguentul din nou. La sfârșitul lucrului se spală mâinile și se ung cu o cremă cu vitamina A.

CONSERVARE

În recipiente bine închise, la loc răcoros.

Un alt unguent de protecție hidrofil are următoarea formulă:

Rp. Gelatină	0,75 g
Glicerină	15,00 g
Amidon	15,00 g
Talc	15,00 g
Nipagin	0,50 g
Ulei de floarea-soarelui	12,20 g
Acid boric	1,00 g
Apă	36,00 g

M. f. unguentum

Unguentul este foarte utilizat în industria textilă pentru a preveni dermatozele ce apar datorită folosirii uleiurilor, coloranților și a altor produse lipofile.

IX.4. UNGUENTE STERILE

F.R. X prevede că unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară cu baze de unguent cu proprietăți emulsive sau peliculogene; se prepară prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Unguentele sterile se prepară în condiții aseptice cu excipienți sterilizați.

Excipienții lipofili: uleiuri vegetale, lanolina, vaselină, parafina, ceara se sterilizează la etuvă 3 ore la 140°C sau 2 ore la 160°C. Ustensilele, obiectele de porțelan și sticlă se sterilizează în același mod 60 minute la 180°C.

Substanțele active termostabile se pot steriliza și ele, cele termolabile se încorporează aseptice în baza de unguent sterilizată în prealabil.

Unguentele se conservă în recipiente sterilizate.

IX.4.1. UNGUENTE OFTALMICE

UNGUENTA OPHTALTMICA

Unguentele oftalmice sunt preparate farmaceutice semisolide, sterile, care se aplică pe mucoasa conjunctivală.

PREPARARE

Unguentele oftalmice se prepară în condiții aseptice.

La preparare se folosesc în general baze de unguent liposolubile și neiritante pentru mucoasa conjunctivală.

Substanțele active se încorporează în bazele de unguent respective, preparate conform prevederilor de la monografia *Unguenta*, sub formă de soluții sau de pulberi micronizate.

Se pot folosi substanțe auxiliare (de ex. antioxidanți, stabilizanți, conservanți antimicrobieni potriviți).

Unguentele oftalmice trebuie să corespundă prevederilor din monografia *Unguenta* și următoarelor prevederi:

1. MĂRIMEA PARTICULELOR

Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent, care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă de sticlă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 25 μm; Pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 50 μm.

2. MASA TOTALĂ PE RECIPIENT

Se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admite abaterea procentuală de $\pm 10\%$.

3. STERILITATE

Se procedează conform prevederilor de la "Controlul sterilității".

4. CONSERVARE

În recipiente sterile, închise etanș, care conțin cel mult 10 g unguent oftalmic, la cel mult 25°C. *H°C*

Unguentele oftalmice sunt destinate tratamentului local al afecțiunilor oculare; au acțiune antimicrobiană, antiinflamatoare, miotică, anestezică etc. Unguentele oftalmice au față de picăturile oftalmice o acțiune de mai lungă durată și pot fi aplicate pe pleoape și se pretează pentru administrare pe timpul nopții.

Excipienții folosiți trebuie să nu fie iritanți, să fie pe cât posibil neutri, să aibă o consistență corespunzătoare pentru a se întinde ușor pe suprafața mucoasei oculare prin clipire, să cedeze ușor substanțele încorporate. Cea mai folosită este vaselina care are acțiune de suprafață și se conservă bine; de obicei se asociază cu ulei de parafină care-i scade vâscozitatea sau cu lanolină când este necesară încorporarea apei sub formă de emulsie de tip A/U.

UNGUENTUM HYDRARGYRI FLAVI 2% (F.R. IX)

Unguent cu oxid galben de mercur 2%

Hydrargyri oxydatum flavum	2 g
Paraffinum liquidum	4 g
Adeps lanae anhydricus	5 g
Vaselinum album	89 g

aug. msp.

F.R. IX nu precizează că acest unguent este de uz oftalmic. Baza de unguent este lipofilă, anhidră și capabilă să încorporeze apă sub formă de emulsie de tip A/U.

Dacă unguentul este de uz oftalmic, baza de unguent se sterilizează în prealabil iar prepararea se face în condiții aseptice.

PREPARARE

Vaselina și lanolina se topesc într-o capsulă de porțelan pe baia de apă, se strecoară prin tifon și se sterilizează în etuvă la temperatura de 160°C timp de 2 ore. Uleiul de parafină se sterilizează separat în aceleași condiții.

Într-un mojar sterilizat se triturează oxidul galben de mercur cu uleiul de parafină și se adaugă treptat amestecul răcit de vaselină și lanolină triturând până la omogenizare.

DESCRIERE

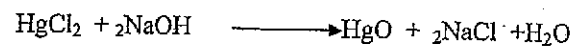
Unguent omogen, de consistență semisolidă, galben-portocaliu, cu miros slab de lanolină.

OBSERVAȚII

Oxidul galben de mercur este o pulbere amorfă, fină, grea, de culoare galben sau galben-portocalie, fără miros. La lumină se descompune. Prin încălzire se colorează în roșu; la calcinare se descompune și se volatilizează. Este practic insolubil în alcool și apă. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină la separanda. În baza de unguent se încorporează sub formă de suspensie.

Pulverizarea oxidului galben de mercur fără adaos de ulei de parafină poate duce la descompunerea parțială a acestuia. Pulverizarea prin această metodă ușurează realizarea unei dispersii fine și uniforme.

Pentru obținerea unui grad de finețe avansat se recomandă folosirea oxidului galben de mercur proaspăt preparat prin reacția dintre hidroxidul de sodiu și diclorura de mercur:



Formula după care se poate prepara acest unguent este menționată de Ph. Helvetica VI pentru unguentul cu oxid galben de mercur 5%:

Diclorura de mercur	6,3 g
Sol. hidroxid de sodiu	9,5 g
Unguent cetilic	q.s.
Apă	q.s.

Într-o capsulă de porțelan se diluează soluția de hidroxid de sodiu cu 100 g apă distilată; se prepară soluția de diclorură de mercur prin dizolvarea la cald a celor 6,3 g în 150 g apă, și această soluție se aduce peste soluția de hidroxid de sodiu răcită în prealabil la 15°C. Amestecul se ține la întuneric timp de o oră agitând din când în când și se lasă ulterior în repaus pentru sedimentarea oxidului galben de mercur format. Se decantează supernatantul iar precipitatul se spală de mai multe ori cu apă distilată pentru îndepărtarea excesului de cloruri. Precipitatul se amestecă cu apă în proporție de 3 p apă la 1 p precipitat și se triturează cu unguent cetilic până se obține concentrația de 5%.

Unguentul cetilic se prepară din alcool cetilic 4 g, lanolină 10 g, vaselină 86 g. Lanolina favorizează emulsionarea dispersiei apoase de oxid galben de mercur în baza de unguent și se obține un unguent-emulsie de tip A/U. Unguentul are o culoare mai deschisă decât cel din F.R. IX și este mai ușor aderent de mucoasa oculară.

La prepararea acestui unguent se evită folosirea spatulelor metalice (se reduce oxidul de mercur la mercur metalic).

ÎNTREBUIȚĂRI

Se folosește în oftalmologie ca antiseptic și astringent în blefarite și conjunctivite. Este contraindicat în conjunctivita blenoragică a noilor-născuți. Se aplică dimineața în cantități mici și în strat subțire.

CONSERVARE

Se prepară la nevoie, în cantități mici. Dacă în timp se modifică aspectul nu se mai întrebuințează (la lumină se colorează în cenușiu datorită reducerii oxidului de mercur la mercur metalic și din acest motiv se ambalează în borcane de porțelan opace).

IX.4.2. UNGUENTE CU ANTIBIOTICE

Unguentele cu antibiotice se aplică pe piele sau pe mucoase (oftalmică, vaginală, rectală) pentru tratamentul local al unor afecțiuni cauzate de germenii sensibili la această clasă de medicamente.

Antibioticul ales pentru tratament local trebuie să fie bine tolerat de țesuturi și să nu provoace manifestări alergice; se folosesc: neomicina, tetraciclina, kanamicina, bacitracina; framicețina etc.. Penicilina nu se mai prescrie în forme farmaceutice cu aplicare topică datorită potențialului său alergic iar cloramfenicolul datorită toxicității sale.

Bazele de unguent trebuie alese corespunzător astfel încât să asigure o bună conservare a antibioticului și să permită difuzarea lui din excipient în piele.

Antibioticele instabile în mediu apos se încorporează în baze lipofile anhidre iar cele stabile în mediu apos se încorporează în baze emulsie sau baze hidrofile.

La prepararea unguentelor cu antibiotice se respectă aceleași reguli ca și la unguentele oftalmice: condiții aseptice, baze de unguent sterilizate, evitând inactivarea antibioticului și o suprainfecție a unguentului.

Se prepară în cantități mici și se conservă în recipiente sterile, bine închise.

Rp. Neomicină sulfat

0,1 g

Nistatin

1.500.000 U.I.

Lanolină

5 g

Vaselină

15 g 20 g

M. f. ung.

D. s. ext.

NISTATIN → baze de
ung. conțin Lanolină

Baza de unguent folosită la prepararea acestei rețete magistrale este lipofilă, anhidră, capabilă să încorporeze apă sub formă de emulsie de tip A/U.

PREPARARE

Vaselina (20 g) se topește într-o capsulă de porțelan pe baie de apă și se sterilizează la etuvă la 160°C timp de 2 ore. În mojar sterilizat se prepară o pulbere compusă din neomicină sulfat și nistatin; peste aceasta se adaugă o porțiune din baza de unguent semifluidificată și se triturează pentru omogenizare, adăugând treptat restul de bază.

DESCRIERE

Unguent omogen, gălbui, cu miros caracteristic.

OBSERVAȚII

Nistatinul este un amestec de poliene antifungice obținute din anumite tulpini de Streptomyces noursei. Activitatea microbiologică este de cel puțin 4400 UI nistatină/mg raportată la substanța uscată. Este o pulbere galbenă până la galben-cafenie, cu miros slab de cereale, higroscopică. Este greu solubil în metanol, foarte greu solubil în alcool și apă.

Se vor lua în lucru 0,34 g nistatin, corespunzător pentru 1.500.000 U.I.. Sterolii conținuți în lanolină antagonizează acțiunea nistatinului, din această cauză se folosesc baze de unguent care nu conțin lanolină.

Sulfatul de neomicină este un amestec de sulfati de diferite substanțe obținute din tulpini selecționate de *Streptomyces fradiae*. Activitatea microbiologică este de cel puțin 650 U.I. neomicină/mg raportată la substanța uscată. Este o pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros, higroscopică. Este ușor solubilă în apă, foarte greu solubilă în alcool.

Neomicina în concentrație de 0,5-3% se folosește cu foarte bune rezultate în tratamentul unor dermatoze.

Baza de unguent anhidră asigură stabilitatea nistatinei și a sulfatului de neomicină. Pentru a asigura acțiunea antifungică a nistatinei se înlocuiește lanolina din formulă cu vaselina.

Se poate folosi ca bază de unguent și unguentul emulgator.

ÎNTREBUNȚĂRI

Datorită asocierii unui antibiotic cu un antimicotic unguentul se folosește în tratamentul infecțiilor micotice-bacteriene.

CONSERVARE

Flacoane bine închise, loc răcoros.

UNGUENT "HEMORZON"

Tetraciclina	1,0 g
Hidrocortizon acetat	0,5 g
Lidocaina	0,1 g
Ceară	5,0 g
Lanolină	20,0 g
Vaselina q. s. ad.	100,0 g

Baza de unguent este lipofilă, anhidră, capabilă să formeze cu apa o emulsie de tip A/U. Tetraciclina, hidrocortizonul acetat și lidocaina sunt insolubile și sunt încorporate în baza de unguent sub formă de suspensie.

PREPARARE

Ceara, lanolina și vaselina se topesc într-o capsulă de porțelan pe baia de apă, se strecoară prin tifon și se sterilizează în etuvă la temperatura de 160°C timp de 2 ore. Într-un mojar sterilizat se triturează lidocaina, tetraciclina și hidrocortizonul acetat; peste pulberea compusă din mojar se adaugă treptat baza de unguent semisolidificată și se triturează pentru omogenizare și răcire.

DESCRIERE

Unguent cu aspect omogen, gălbui, cu miros caracteristic componentelor.

OBSERVAȚII

Tetraciclina este pulbere galbenă cristalină, fără miros, cu gust amar. Activitatea microbiologică este de cel puțin 975 U.I. clorhidrat de tetraciclina/mg raportată la substanța uscată. Este puțin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă. Este stabilă la aer dar se brunifică la lumină, se descompune la pH mai mare

de 7 și se inactivează la pH mai mic de 2. În bazele de unguent lipofile anhidre este stabilă timp îndelungat (2 ani). Este incompatibilă cu metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alginatul de sodiu, gumă tragacanta, caolin etc.

ÎNTREBUNȚĂRI

Ca antiinflamator, anestezic local, antibacterian folosit în crize hemoroidale acute, fisuri perianale, prurit anal.

CONSERVARE

Se păstrează la loc uscat și răcoros (este foarte sensibil la acțiunea luminii).

IX.4.3. UNGUENTE COSMETICE

Unguentele cosmetice sunt folosite pentru îngrijirea și întreținerea învelișului cutanat în special a pielii feței și a mâinilor. Fiind în majoritatea cazurilor unguente-emulsii se mai numesc creme.

Unguentele-emulsii de tip A/U sunt creme grase și sunt indicate pentru îngrijirea tenului uscat iar unguentele-emulsii de tip U/A sunt creme recomandate pentru tenul gras.

Cremele care au un conținut mai mare de apă sunt recomandate pentru acțiunea hidratantă asupra tegumentelor.

IX.4.3.1. CREME GRASE (EMULSII DE TIP A/U)

Cremele grase sunt constituite în special din produse lipofile naturale: lanolină, ceară, cetaceu, uleiuri vegetale la care se pot asocia uleiuri minerale, vaselină, vitamine, antioxidanți, borax, acid boric. Conțin o proporție mai mică sau mai mare de apă emulsionată sub formă de emulsie de tip A/U.

Rp. Cholesteroli	1,00 g
Adipis lanæ	20,00 g
Alcoholi cetylici	5,00 g
Olei helianthi	40,00 g
Cerae	5,00 g
Retinoli acetatis	300.000 U.I.
Tocopheroli acetatis	0,30 g
Natrii tetraboratis	0,50 g
Acidi boricæ	1,00 g
Aquae	70,00 g
Tinct. Benzoe	3,00 g

M. f. unguentum

D. S. extern

PREPARARE

Componentele lipofile au puncte de topire diferite (lanolina, alcoolul cetilic, ceara, uleiul de floarea-soarelui, colesterolul), și se topesc pe baia de apă într-o patentulă la temperatura de 60-70°C. Se adaugă treptat soluția apoasă de borax încălzită la aceeași temperatură triturând continuu. După răcirea bazei se încorporează tinctura benzoe, conținutul unei fiole de vitamina A și al unei fiole de vitamina E.

DESCRIERE

Unguent omogen, alb-gălbui, cu miros de benzoe.

OBSERVAȚII

Faza apoasă se adaugă peste amestecul lipofil la o temperatură aproximativ egală cu a acestuia, triturând până la răcirea amestecului evitând separarea fazelor.

Lanolina, ceara și alcoolul cetilic sunt emulgatori de tip A/U. Boraxul reacționează cu acizii grași liberi din ceară și din uleiul de floarea-soarelui rezultând sărurile monovalente ale acestora care sunt emulgatori de tip U/A. Se formează concomitent ambele tipuri de emulgatori, dar emulsia obținută este de tip A/U, datorită proporției mai mare de substanțe cu proprietăți emulsive de acest tip.

Vitaminele A și E se folosesc sub formă de soluții uleioase care sunt miscibile cu baza de unguent lipofilă; se adaugă după răcirea unguentului deoarece sunt termolabile. Nu se folosesc soluțiile diluate ale acestor vitamine pentru că ar diminua foarte mult consistența acestui unguent.

Tinctura benzoe este plăcut mirositoare și are rol antioxidant, stabilizând componentele care pot suferi reacții de oxidare.

ÎNTREBUNȚĂRI

Îngrijirea mâinilor și a tenului.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, la loc răcoros.

Rp. Ceară albă	17,0 g
Stearină	17,0 g
Parafină lichidă	56,0 g
Borax	0,5 g
Ulei lavandă	II pic.
Apă	10,0 g

M. f. unguentum

D. S. extern

PREPARARE

Ceara albă, stearina, uleiul de parafină se fluidifică într-o patentulă pe baia de apă la temperatura de 70-80°C. Se adaugă treptat soluția apoasă de borax încălzită la aceeași temperatură. Se triturează până se emulsionează. După răcire se adaugă uleiul de lavandă.

DESCRIERE

Unguent consistent, de culoare albă, cu miros de levănțică.

OBSERVAȚII

Formula conține o cantitate mare de componente cu puncte de topire ridicate (34%) și o proporție mare de componente lipofile (90%). Cantitatea de apă care se adaugă în formulă este mică deoarece baza de unguent nu are proprietăți emulsive sau prezintă în foarte mică măsură asemenea proprietăți.

Prepararea se face la temperatură de 70-80°C deoarece stearina și ceara au puncte de topire ridicate.

Ceara are proprietăți emulsive slabe favorizând formarea emulsiilor de tip A/U; prin reacția între borax și acizii grași liberi din ceară se formează săpunuri monovalente care sunt emulgatori de tip U/A. Tipul emulsiei va fi determinat de proporția de ceară, de temperatura de preparare, și raportul între faza apoasă și cea uleioasă. Este favorizată obținerea unei emulsii de tip A/U dacă formula conține o cantitate mare de ceară, o cantitate mică de apă și se lucrează la o temperatură ridicată.

Soluția apoasă este încorporată în baza de unguent ca fază internă a emulsiei cât și datorită consistenței sporite a unguentului. La întinderea pe piele apa se evaporă ușor producând o senzație de răcorire.

Formule asemănătoare sunt prevăzute de anumite farmacopei sub denumirea de unguent emolient sau cold-cream (ultima denumire este dată din cauza senzației de răcorire care se produce la aplicarea unguentului pe piele).

ÎNTREBUNȚĂRI

Unguent cosmetic, emolient și răcoritor.

CONSERVARE

Flacoane bine închise, la loc răcoros.

IX.4.3.2. CREME HIDROFILE (EMULSII U/A)

Unguente cu stearați

Unguentele cu stearați sunt unguente hidrofile, emulsii de tip U/A, care conțin ca emulgatori săpunuri obținute prin reacția între acidul stearic și un hidroxid alcalin, carbonat alcalin sau o amină terțiară. Reacția are loc la cald, în mediu hidroglicerinat.

Excesul de acid stearic nesaponificat și alte componente lipofile prezente în formulă (alcool cetilic, cetaceu) sunt emulsionate în vehicul ca fază internă a emulsiei de tip U/A.

Când emulgatorul se formează în timpul reacției "ex-tempore" emulsia reușește mai bine decât dacă se lucrează cu stearatul alcalin ca atare, pentru că în primul caz emulgatorul se obține chiar la interfața ulei-apă.

Unguentele cu stearați sunt numite creme de zi, pentru că după aplicare nu lasă grăsime la suprafața pielii; se mai numesc "vanishing cream" - creme care intră în piele și dispar.

Rp. Acid stearic	15 g
Hidroxid de sodiu	1 g
Glicerină	50 g
Apă	150 g
Olei odorati	q. s.

M. f. unguentum

D. S. extern

PREPARARE

Acidul stearic, glicerina și o parte din apa din formulă (cca 100 g) se încălzesc în patentulă pe baia de apă la temperatură de 80-90°C. În amestecul lichid menținut pe baia de apă se adaugă în fir subțire triturând continuu 10 g soluție

hidroxid de sodiu 10% diluată cu restul de apă încălzită la aceeași temperatură. Se continuă triturarea la cald câteva minute până când saponificarea s-a terminat (masa nu mai spumifică). Se ia vasul de pe baia de apă și se continuă triturarea până la răcire. În final se adaugă parfumul.

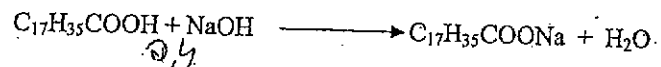
DESCRIERE

Unguent omogen, alb, spumos, cu pH neutru, cu miros de săpun.

OBSERVAȚII

Stearina este un amestec de acizi grași solizi mai ales acid stearic și acid palmitic alături de cantități mici de alți acizi grași.

La preparare are loc reacția:



Cantitatea de hidroxid de sodiu necesară pentru neutralizare se calculează stoechiometric conform reacției de mai sus și este de 0,4g. Nu se neutralizează în totalitate acidul stearic deoarece se pierde consistența de unguent. În practică se recomandă să se saponifice numai un sfert, a treia parte sau jumătate din cantitatea de acid stearic când rezultă unguente cu consistență corespunzătoare.

Unguentele nu trebuie să conțină un exces de hidroxid de sodiu pentru că este iritant pentru tegumente.

Raportul de 1/2 mol substanță alcalină față de 1 mol acid stearic dă rezultate satisfăcătoare.

284,49 g acid stearic (1 mol) 20,05 g NaOH (1/2 mol)

15 g acid stearic X

X = 1,05 g hidroxid de sodiu

Se folosește soluția de hidroxid de sodiu 10% din care se iau 10g.

Alături de acidul stearic formulele mai pot conține ceară, cetaceu, alcool cetilic. În locul hidroxidului de sodiu se pot folosi hidroxid de potasiu, de amoniu, carbonat de sodiu, trietanolamină.

Reacția de saponificare are loc la cald pe baia de apă la o temperatură superioară temperaturii de topire a acidului stearic (56-70°)

ÎNTREBUNȚĂRI

Unguent cosmetic, folosit drept cremă de zi.

CONSERVARE

Flacoane bine închise, la loc răcoros.

X. SUPPOSITORIA

Supozitoare

Supozitoarele sunt preparate farmaceutice solide, care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active. Sunt destinate administrării pe cale rectală, vaginală sau uretrală. (F.R. X)

PREPARARE

Supozitoarele se pot obține prin modelare, prin turnare sau prin presare.

Substanțele active se dizolvă, se emulsionează sau se suspendă după o prealabilă pulverizare în baza de supozitor respectivă.

În funcție de caracteristicile substanțelor active și de efectul terapeutic urmărit se folosesc baze de supozitor liposolubile (unt de cacao, grăsimi semisintetice neutre), sau hidrosolubile (masă gelatinoasă, amestec de P.E.G.).

La preparare se pot folosi substanțe auxiliare: diluanți, adsorbanți, agenți tensioactivi, conservanți antimicrobieni potriviți.

Dozele terapeutice maxime pentru substanțele toxice și pentru cele puternic active sunt aceleași cu cele folosite în cazul preparatelor farmaceutice administrate intern.

DESCRIERE

Supozitoarele rectale (supozitoare) au formă cilindro-conică sau de torpilă, diametrul bazei de 8-10 mm, lungimea de 20-30 mm, masa de 2-3 g pentru adulți și 1-2 g pentru copii.

Supozitoarele vaginale (ovule) au formă sferică sau ovoidală, masa de 2-4 g, (cele preparate cu unt de cacao sau grăsimi de semisinteză neutre) și masa de 5-12 g (ovulele preparate cu masă gelatinoasă).

Supozitoarele uretrale (buiuri), au formă de cilindri ascuțiți la un capăt, lungimea de 5-10 cm, diametrul de 2-7 mm, masa de 2-3 g.

ASPECT

Supozitoarele trebuie să aibă un aspect omogen și să-și păstreze forma și consistența la temperatura camerei.

În secțiune longitudinală, examinate cu lupa (4,5x), nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer.

COMPORTAMENTUL LA TOPIRE SAU LA DIZOLVARE

Într-un flacon conic de 100 ml, care conține 50 ml apă menținută la temperatura de $37 \pm 2^\circ\text{C}$ se introduce un supozitor. Flaconul se agită prin ușoară rotire o dată la 5 min.

Supozitoarele preparate cu baze liposolubile trebuie să se topească în cel mult 30 min, iar cele preparate cu baze hidrosolubile trebuie să se dizolve în cel mult 60 min. Pot rămâne în flacon particule de substanțe active și auxiliare nedizolvate.

UNIFORMITATEA MASEI

Se cântăresc 20 de supozitoare și se calculează masa medie. Aceleași supozitoare se cântăresc individual. Fără de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Masa medie a supozitorului	Abatere admisă
Până la 2 g	$\pm 10 \%$
2 g până la 5 g	$\pm 7,5 \%$
5 g și mai mult de 5 g	$\pm 5 \%$

DOZARE

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă pe supozitor poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Conținutul declarat în substanța activă pe supozitor	Abatere admisă
până la 10 mg	$\pm 10 \%$
10 mg până la 100 mg	$\pm 7,5 \%$
100 mg și mai mult de 100 mg	$\pm 5 \%$

CONSERVARE

Recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

OBSERVAȚII

La prepararea supozitoarelor vaginale, masa gelatinoasă folosită ca bază de supozitor se prepară conform formulei:

Gelatină	2 g
Glicerină	10 g
Apa distilată	4 g

Conform Farmacopeei Europene ediția a III-a și Addendum 2001, monografie preluată și de F.R. X – supliment 2001, pentru controlul calității ovulelor și supozitoarelor sunt prevăzute noi probe de control: **DEZAGREGAREA SUPOZITOARELOR ȘI A OVULELOR, TIMPUL DE ÎNMUIERE AL SUPOZITOARELOR LIPOFILE ȘI REZISTENȚA SUPOZITOARELOR ȘI OVULELOR LA RUPERE.**

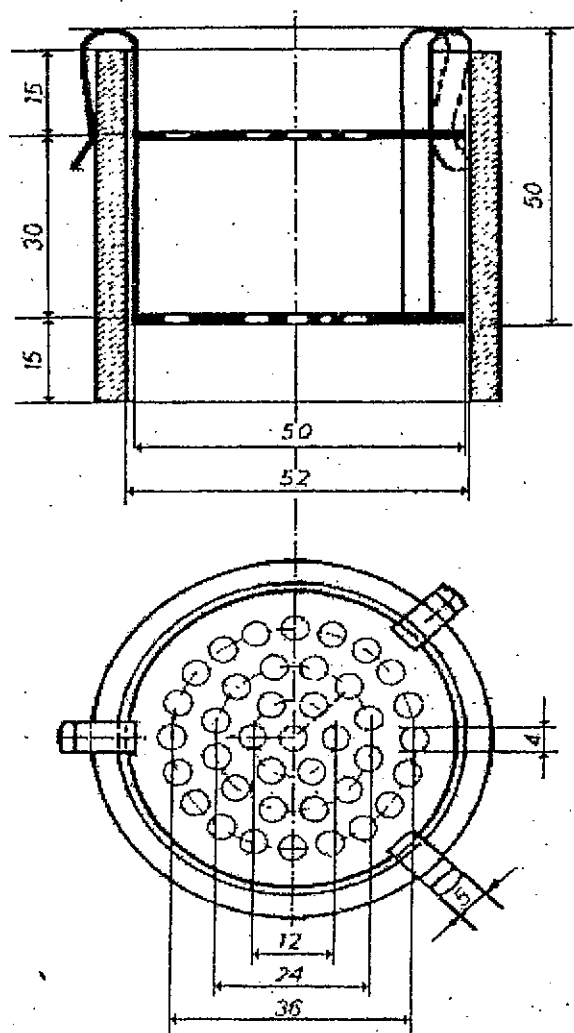
Metoda pentru determinarea dezagregării se utilizează pentru a determina capacitatea supozitoarelor sau a ovulelor de a se înmuia sau dezagrega în mediu

lichid, în timpul prevăzut. Utilizând aparatul în condițiile experimentale descrise mai jos, dezagregarea este considerată completă atunci când:

- a) dizolvarea este completă;
- b) componentele supozitoarelor sau ale ovulelor sunt separate: componentele liposolubile topite, adunate la suprafața apei, pulberile insolubile depuse pe fund și componentele hidrosolubile sub formă de soluție. În funcție de tipul preparatului, componentele se pot regăsi sub una sau mai multe din aceste forme;
- c) se produce o înmuiere, eventual însoțită de o modificare a formei inițiale a supozitorului sau ovulului, fără separarea completă a componentelor. Înmuirea se produce astfel încât supozitorul sau ovulul să nu mai conțină nici un nucleu rezistent la presarea cu o baghetă de sticlă;
- d) învelișul din gelatină al capsulelor rectale și vaginale prezintă o ruptură și începe să elibereze conținutul;
- e) nu mai rămâne nici un reziduu pe discul perforat sau, dacă mai rămâne un reziduu, el este constituit dintr-o masă moale (care poate fi efervescentă) care nu conține nici un nucleu rezistent la presarea cu o baghetă de sticlă (comprimate vaginale).

APARAT

Aparatul (vezi figura de mai sus) este constituit dintr-un manșon cu peretele transparent, din sticlă sau din material plastic, de grosime adecvată, în interiorul căruia este fixat cu 3 cârlige un suport metalic. Acesta cuprinde 2 discuri din metal inoxidabil, de forma circulară, având fiecare câte 39 de orificii cu diametrul de 4 mm și distanțate una de alta la aproximativ 30 mm; diametrul discurilor este foarte apropiat de diametrul interior al manșonului. Determinarea se realizează cu 3 astfel de aparate care conțin fiecare câte o singură probă. Aparatele sunt introduse fiecare



APARAT PENTRU DEZAGREGAREA SUPOZITOARELOR ȘI OVULELOR

Într-o cuvă de cel puțin 4 l, umplută cu apă a cărei temperatură este menținută la $36 - 37^{\circ}\text{C}$, dacă nu se prevede altfel. Aparatele pot fi așezate și împreună într-o cuvă de cel puțin 12 l. Cuvă este prevăzută cu un agitator cu viteză mică și cu un dispozitiv care să permită menținerea aparatului în poziție verticală la cel puțin 90

mm sub suprafața apei și rotirea lui cu 180° în jurul unui ax orizontal, fără a-l scoate din lichid.

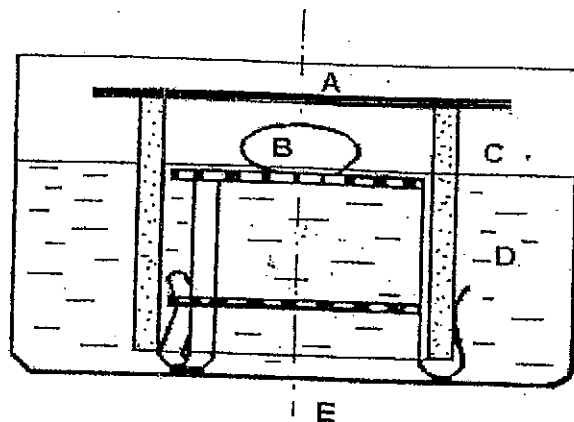
MOD DE LUCRU

Se analizează 3 supozitoare sau ovule. Se plasează fiecare supozitor sau ovul pe discul inferior al unui suport. Se introduce și se fixează fiecare suport în manșonul unui aparat. Se rotesc aparatele cu 180° , din 10 în 10 minute. Se examinează starea probelor după timpul indicat în monografie. Determinarea este corespunzătoare dacă toate probele sunt dezagregate.

UTILIZAREA APARATULUI ÎN CAZUL COMPRIMATELOR VAGINALE

Se utilizează aparatul descris mai sus, dar așezându-l astfel încât să se sprijine pe cârlige (vezi figura de mai jos). Acesta se introduce într-o cuvă cu diametrul adecvat, care conține apă a cărei temperatură este menținută la $36 - 37^{\circ}\text{C}$ și al cărei nivel este situat cu puțin sub discul perforat superior. Cu ajutorul unei pipete se ajustează apoi nivelul cu apă la $36 - 37^{\circ}\text{C}$, astfel încât un strat subțire și uniform de apă să acopere perforațiile plăcii. Se analizează 3 comprimate vaginale; se plasează fiecare comprimat pe discul superior al unui aparat și acesta se acoperă cu o placă de sticlă, pentru a menține condițiile de umiditate adecvate. Se examinează starea probelor după timpul indicat în monografie.

Determinarea este corespunzătoare dacă toate probele sunt dezagregate.



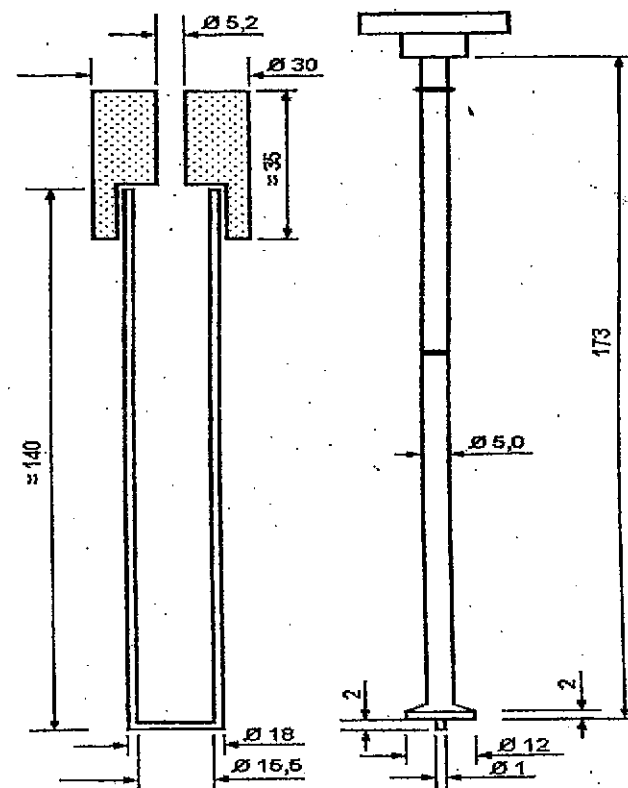
- A- Placă de sticlă
- B- Comprimat vaginal
- C- Suprafața apei
- D- Apă
- E- Cuvă, cristalizor

Metoda „TIMPUL DE ÎNMUIERE AL SUPOZITOARELOR LIPOFILE” se utilizează pentru a determina, în condiții bine definite, timpul scurs până când un supozitor introdus în apă devine suficient de moale pentru a nu mai opune rezistență unei sarcini bine definite.

APARAT A

Aparatul (figura următoare) este format dintr-un tub de sticlă cu fundul plat, cu diametrul interior de 15,5 mm și lungimea de aproximativ 140 mm. Tubul se închide cu un capac demontabil din material plastic, având un orificiu cu diametrul de 5,2 mm. Aparatul cuprinde și o tijă cu diametrul de 5,0 mm, a cărei extremitate inferioară este mai largă, cu diametrul de 12 mm. Pe fața inferioară este fixat un vârf metalic cu lungimea de 2 mm și diametrul de 1 mm.

Tija este formată din două părți: o parte inferioară din material plastic și o parte superioară din material plastic sau din metal, care are un disc de sarcină. Cele două părți sunt fie solidare (versiunea manuală), fie menținute separat (versiunea automatizată). Greutatea totală a tijei este de $30 \pm 0,1$ g. Partea superioară a tijei este prevăzută cu un inel de reper mobil. Atunci când tija se află la baza tubului gol, inelul de reper se află la marginea capacului din material plastic.



APARAT A PENTRU MĂSURAREA TIMPULUI DE ÎNMUIERE AL SUPOZITOARELOR LIPOFILE

MOD DE LUCRU

Se umple tubul de sticlă cu 10 ml apă încălzită la $36,5 \pm 0,5$ °C. Se imersează tubul de sticlă cel puțin 7 cm în baia de apă termostatăă, fără a atinge baza. Se așează un supozitor, în prealabil adus la temperatura ambiantă, cu vârful în jos, în tubul de sticlă. Se introduce rapid tija în tubul de sticlă, până când aceasta atinge supozitorul și se ajustează capacul (începutul măsurării). Se măsoară timpul scurs până când tija atinge baza tubului și inelul de reper atinge partea superioară a capacului din material plastic.

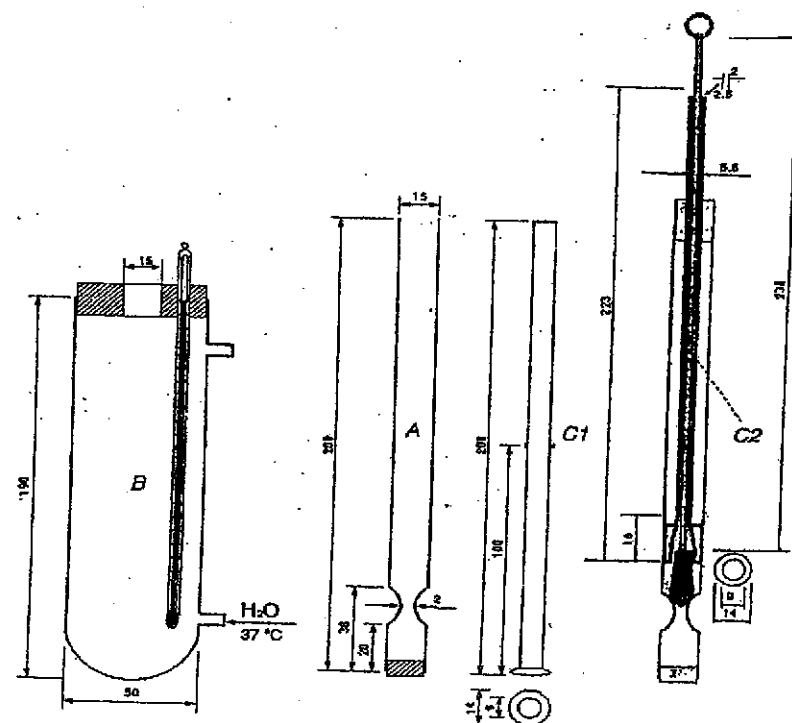
APARAT B

Aparatul (vezi figura) este format dintr-o baie de apă (B) în care este plasat un tub interior (A), închis la capătul inferior cu un dop. Aparatul este prevăzut cu un termometru și unul dintre accesoriile următoare:

- o tijă de sticlă (C1), formată dintr-un tub, sudat la ambele capete și având o margine la bază; tija este încărcată cu fragmente de plumb și are o masă de $30 \pm 0,1$ g,
- un sistem de poansonare (C2), format dintr-o tijă de $7,5 \pm 0,1$ g, introdusă într-un tub cu baza lărgită, pentru a cuprinde supozitorul; tija și tubul sunt din oțel inoxidabil.

MOD DE LUCRU

În tubul interior se introduc 5 ml apă încălzită la $36,5 \pm 0,5$ °C, apoi supozitorul cu vârful în jos și accesoriul dorit (C1 sau C2). Se măsoară timpul scurs între acest moment și momentul în care marginea baghetei (C1) sau tija de oțel (C2) ating porțiunea îngustată a tubului interior și când se consideră încheiată determinarea timpului de înmuiere al supozitorului.



APARAT B

Metoda utilizată pentru determinarea REZISTENȚEI SUPOZITOARELOR ȘI OVULELOR LA RUPERE se folosește pentru a determina, în condiții bine definite, rezistența supozitoarelor și ovulelor la rupere, măsurată prin masa necesară pentru a provoca ruperea lor prin strivire. Această determinare se aplică supozitoarelor și ovulelor pe bază de excipienți grași. Ea nu este adaptată pentru supozitoarele și ovulele pe bază de excipienți hidrofilii, ca de exemplu amestecul gelatina - glicerol.

APARAT

Aparatul (vezi figurile) este format din:

- o cameră termostată, închisă în partea anterioară printr-o fereastră de sticlă, în care se găsește un dispozitiv unde se plasează supozitorul sau ovulul,
- două brațe poziționate față în față; brațul superior mobil se poate deplasa spre cel inferior de-a lungul unui ax vertical. Suprafața de strivire a brațelor este plană, perpendiculară pe direcția de deplasare și mai mare decât zona de contact cu supozitorul sau ovulul. În centrul brațelor este fixat un suport din plastic pentru proba de analizat (câte o jumătate de suport pe fiecare braț). Brațul superior (bloc de presare) este legat la un sistem de suspensie care permite adăugarea unor discuri cu masa de 200 g. Masa inițială a dispozitivului este de 600 g.

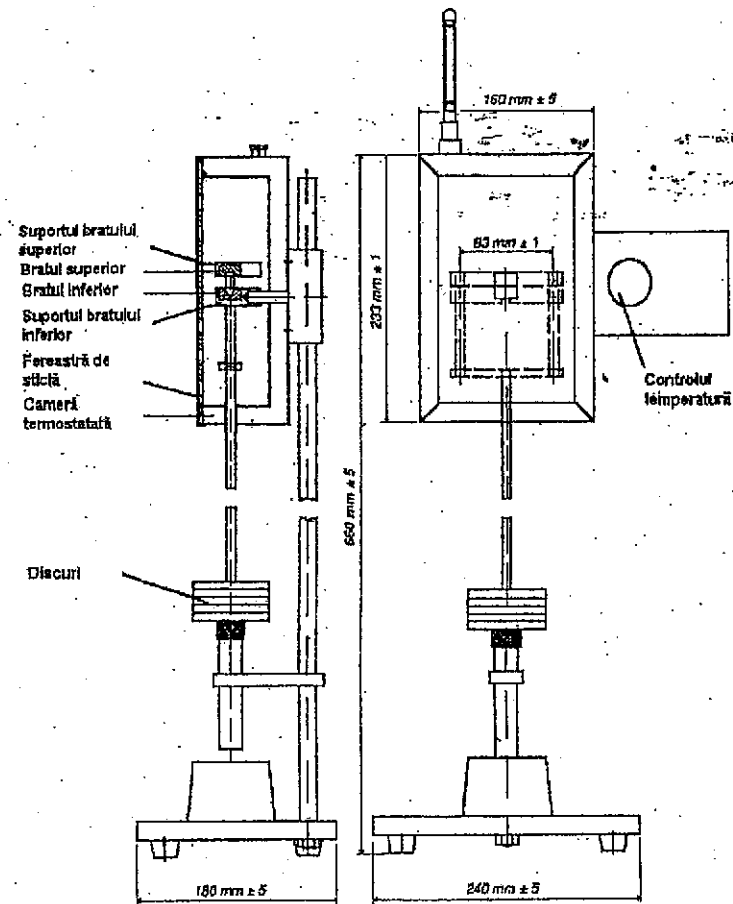
Strivirea se realizează prin adăugarea succesivă a discurilor de 200 g la masa inițială de 600 g.

MOD DE LUCRU

Se verifică verticalitatea aparatului și se aduce camera termostată la o temperatură de 25°C.

Probele de analizat trebuie să fie menținute cel puțin timp de 24 h la temperatura de măsurare specificată. Se așează supozitorul sau ovulul în suport, în poziție verticală și cu vârful în sus. Se poziționează cu atenție blocul de presare montat la capătul superior al tijei de suspensie, apoi se închide fereastra camerei termostate. Pentru fiecare determinare se orientează supozitorul sau ovulul în același fel față de direcția de aplicare a forței.

Se așteaptă 1 min și se adaugă primul disc de 200 g. Se așteaptă din nou 1 min și se adaugă încă un disc. Se continuă astfel până la ruperea supozitorului sau ovulului.



APARAT PENTRU DETERMINAREA REZISTENȚEI SUPOZITOARELOR ȘI OVULELOR LA RUPERE

Masa necesară pentru a provoca ruperea supozitorului sau ovulului se calculează prin însumarea maselor (inclusiv masa inițială a dispozitivului) care apasă pe supozitor sau ovul în momentul ruperii, după următoarele principii:

- dacă ruperea se produce în primele 20 s de la adăugarea ultimului disc, masa acestuia nu se va lua în considerare,
- dacă ruperea se produce între 20 s și 40 s de la adăugarea ultimului disc, se va lua în considerare numai 50 % din masa acestuia, adică 100 g,
- dacă ruperea se produce după mai mult de 40 s de la adăugarea ultimului disc, se va lua în considerare 100% din masa acestuia.

Se efectuează astfel măsurarea pe 10 supozitoare sau ovule, având grijă să se elimine resturile înainte de fiecare determinare

În monografia intitulată „VAGINAL PREPARATIONS - Vaginalia”, Farmacopeea Europeană ediția a III-a (1997) și Suplimentul 2001 prezintă preparatele vaginale. Acestea sunt preparate lichide, semisolide sau solide, destinate administrării intravaginale pentru a obține un efect local.

Se clasifică în:

- ovule;
- comprimate vaginale;
- capsule vaginale;
- soluții, emulsii sau suspensii vaginale;
- comprimate pentru soluții și suspensii vaginale;
- preparate vaginale semisolide;
- spume vaginale;
- tampoane vaginale medicamentoase;
- inserte vaginale.

Pentru controlul calității F.E. III. Prevede testele următoare: uniformitatea conținutului, uniformitatea masei, determinarea masei sau volumul eliberat pentru preparatele lichide și semisolide, testul de dizolvare. Unde este prevăzut testul de dizolvare, nu se mai cere testul de dezagregare.

Ovulele sunt preparate solide unidoză. Au formă variată, cel mai adesea ovoidală, cu un volum și o consistență corespunzătoare administrării intravaginale. Conțin una sau mai multe substanțe active dispersate sau dizolvate într-un excipient simplu sau compus care este solubil sau dispersabil în apă sau care se topește la temperatura corpului. Pot conține diluanți, adsorbanți, substanțe tensioactive, lubrifianti, conservanți antimicrobieni și substanțe colorante.

Se prepară în mod obișnuit prin topire și turnare în forme. La topire și turnare în forme masa suficient de lichidă prin încălzire este turnată în interiorul matrițelor. Se solidifică la răcire. Ca excipienți se folosesc grăsimi solide, macrogoli, unt de cacao și diverse amestecuri gelatinoase, ca de exemplu gelatină, apă și glicerină.

Testul de dezagregare se analizează după un interval de timp de 60 minute.

Se conservă în recipiente bine închise

Comprimatele vaginale - sunt preparate vaginale unidoză, a căror dezagregare se realizează în 30 de minute.

Capsule vaginale - sunt preparate solide, unidoză, ce corespund și prevederilor din monografia „Capsule”. Au forme diferite, de regulă ovoidă. În ceea ce privește testul de dezagregare, trebuie să se dezintegreze în 30 minute.

Soluții, emulsii sau suspensii vaginale se folosesc pentru obținerea unui efect terapeutic local, pentru spălare, sau în scop de diagnostic. Pot conține agenți pentru ajustarea vâscozității, pH-ului, pentru creșterea solubilității substanțelor active sau stabilizarea preparatului. Sunt condiționate în recipiente unidoză, în volume de la 2,5 ml la 2000 ml. Recipientele sunt însoțite de un aplicator corespunzător pentru eliberarea preparatului în rect.

Comprimate pentru soluții și suspensii vaginale - sunt forme farmaceutice solide, unidoză, ce se dizolvă sau se dispersează în apă în momentul utilizării. Pot conține excipienți care ușurează dizolvarea sau dispersarea, și previn agregarea particulelor. După dizolvare sau suspendare trebuie să corespundă condițiilor de calitate pentru soluțiile sau suspensiile rectale. Tabletele pentru soluții sau suspensii de uz rectal trebuie să se dezagrege, utilizând testul pentru dezagregarea

tabletelor și capsulelor, în 3 minute, dar folosind apă la 15-25°C. Pe etichetă se menționează metoda de preparare a soluției sau suspensiei, condițiile și durata conservării soluției sau suspensiei după obținere.

Preparatele semisolide vaginale – sunt pomezi, creme sau geluri. Sunt condiționate în recipiente unidoză, prevăzute cu aplicator.

Tampoanele vaginale – sunt preparate solide, unidoză, destinate a fi inserate în vagin, pentru un timp limitat.

F.R. X prevede supozitoarele cu glicerol și cu metronidazol.

X.1. EXCIPIENȚI

Excipienții sau bazele de supozitoare sunt reprezentați de regulă de un singur excipient spre deosebire excipienții pentru unguente.

Acești excipienți pentru supozitoare trebuie să îndeplinească anumite condiții:

1. să cedeze substanțele active în cavitățile organismului fie prin topire (excipienții grași), fie prin dizolvare excipienții hidrofilii);
2. să fie inerti din punct de vedere fiziologic;
3. să fie bine tolerați;
4. să fie stabili din punct de vedere fizic, chimic, microbiologic;
5. să nu prezinte incompatibilități cu substanțele active;
6. să se poată prelucra prin una din metodele de obținere a supozitoarelor;
7. să confere o duritate corespunzătoare supozitoarelor;

Excipienți - clasificare:

- a. excipienți grași;
- b. excipienți hidrofilii;
- c. excipienți autoemulsionabili.

X.1.1. EXCIPIENȚI GRAȘI/ LIPOFILI/ LIPOSOLUBILI

Acești excipienți pot fi clasificați în funcție de proveniență în excipienți:

- naturali;
- semisintetici;
- sintetici.

Excipienți naturali

UNTUL DE CACAO/ OLEUM CACAO/ BUTIRUM CACAO. Este grăsimea obținută din semințele arborelui *Theobroma cacao* L. (Sterculiaceae). Este o masă solidă, gălbuie, cu miros de cacao și gust aromat. Este insolubilă în apă. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros. Este un amestec de trigliceride, în principal oleo-palmito-stearina. Prezintă patru forme cristaline α , β , β' și γ . Forma β este forma stabilă și are p.t. 30-35°C, celelalte având p.t. mai scăzute. La temperaturi peste 35°C apare fenomenul de supratopire când forma β stabilă trece în formele metastabile cu p.t. mult mai mici, amestecul devine limpede (nu mai este cu aspect tulbure) și nu se mai solidifică la răcire. Formele metastabile revin la formele stabile în 2-4 zile. Pentru evitarea fenomenului de supratopire încălzirea amestecului nu trebuie să depășească temperatura de 35°C, păstrând totodată circa 1/3 din untul de cacao netopit. Se tocesc cele 2/3 și dacă apare fenomenul de supratopire se adaugă porțiunea de unt de cacao netopită și masa se solidifică la temperatura camerei. Se realizează astfel o înșămânțare cu forma β stabilă. Untul de cacao nu are proprietăți emulsive.

Avantajele untului de cacao:

- p.t. 30-35°C (mai mic decât temperatura corpului),
- compatibil cu majoritatea substanțelor active,
- posibilitatea de prelucrare prin toate cele trei metode de preparare a supozitoarelor: modelare manuală, topire și turnare în formă, presare.

Dezavantajele untului de cacao:

- Lipsa proprietăților emulsive,
- Fenomenul de supratopire,
- Conservabilitatea redusă: datorită trigliceridelor râncezește. În cazul untului de cacao răzuit crește suprafața de contact cu aerul și acesta râncezește mult mai ușor. De aceea untul de cacao se păstrează în bloc.

Excipienții de semisinteză

Se folosesc uleiuri vegetale hidrogenate sau gliceride de semisinteză (adeps solidus).

Avantaje:

- comparativ cu untul de cacao nu prezintă fenomenul de supratopire,
- au conservabilitate mult mai bună (nu au duble legături, deci nu prezintă tendință de râncezire),
- au proprietăți emulsive datorită mono- și digliceridelor care sunt în amestec cu trigliceridele,
- au p.t. diferite, putându-se asocia cu substanțe ce scad sau cresc p.t. al excipientului.

Exemple: Ulei de arahide hidrogenat, Masa estarinum (Masa A, B, C, D, E), Masele Wittepsol (seria H, W, E, S), Supoweiss, Supocire.

Excipienții de sinteză

Au compoziții chimice diferite.

Lassupol G conține esteri ai acidului ftalic cu alcooli grași. Este inert din punct de vedere farmacologic. Se utilizează pentru preparare la cald.

Butyrum Tego conține eteri ai propilenglicolului cu alcooli grași și mai puțin eteri ai glicerolului cu alcooli grași.

X.1.2. EXCIPIENȚII HIDROFILI

Acești excipienți pot fi, în funcție de proveniență naturali sau de semisinteză.

Din categoria excipienților hidrofilii naturali cel mai folosit excipient este masa gelatinoasă care se prepară conform formulei din F.R. X:

Gelatină	2 g
Glicerină	10 g
Apă distilată	4 g

PREPARARE

Se pune gelatina la înbibat cu apa distilată caldă (circa 30-40°C) și se lasă în repaus aproximativ 30 minute. Se adaugă glicerina încălzită la 60°C și se încălzește amestecul pe baie de apă la maxim 70°C până la completa dizolvare a gelatinei. Se completează cu apă la masa prevăzută. Dacă este nevoie amestecul se filtrează prin tifon.

DESCRIERE

Masă elastică de culoare galben-brună, higroscopică.

OBSERVAȚII

Gelatina formează o structură tridimensională ce încorporează glicerina. Datorită proporției mari de glicerină, masa gelatinoasă este higroscopică, fiind

iritantă. Introdusă în cavitățile organismului atrage apa, favorizând dizolvarea supozitorului.

La administrarea rectală supozitoarele se prepară doar din masă gelatinoasă și au acțiune laxativă, fiind folosite mai ales pentru copii. În cazul administrării vaginale sunt iritante și pentru a evita această acțiune iritantă, înainte de administrare se cufundă câteva secunde în apă.

Se poate prelucra numai după topire și turnare în forme.

CONSERVARE

Se păstrează la loc răcoros. Este greu de conservat deoarece în prezența umidității se înmoaie iar la loc uscat pierde apă, fiind de asemenea un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor.

Din categoria excipienților hidrofilii de sinteză cel mai mult se folosesc polietilenglicolii, care în funcție de masa moleculară pot fi fluizi, semisolizi sau solizi. Sunt polimeri ai oxidului de etilen, cunoscuți sub următoarele denumiri: Postonal, Scurol, Macrogoli, Carbowax-uri sau P.E.G. - uri. Sunt substanțe higroscopice și pe măsură ce crește greutatea moleculară scade higroscopicitatea.

CONSERVARE

Sunt produse a căror conservare este destul de dificilă deoarece în mediu umed se înmoaie, în mediu uscat se întăresc și se fisurează. Supozitoarele cu P.E.G. sunt higroscopice, iritante și pentru a evita această acțiune iritantă, înainte de administrare se cufundă câteva secunde în apă.

X.1.3. EXCIPIENȚI AUTOEMULSIONABILI

SAU HIDRODISPERSABILI

Acești excipienți au capacitatea de a se dispersa în apă formând emulsii tip U/A. Anumiți autori consideră că acești emulgatori sunt hidrofilii, dar spre deosebire de excipienții hidrofilii, și lipofili, influențează cedarea substanțelor active, favorizând etalarea acestora pe mucoase.

Exemple: tween 61, pluronici, myrj 52.

Polisorbatul 61 are proprietăți lipofile și hidrofile egale, încorporând cu ușurință și soluțiile apoase și pe cele uleioase.

Myrj 52 este ca o ceară solidă, cu punct de topire 40°C.

Pluronicii sunt amestecuri de polimeri de oxid de etilen și de oxid de propilen.

Excipienții - grași cedează substanțele active prin topire la temperatura corpului.

- hidrofilii cedează substanțele active prin dizolvare în fluidele din cavitățile respective. Cei care sunt higroscopici atrag o cantitate mai mare de apă în rect și favorizează dizolvarea supozitorului, dar sunt și iritanți.

X.2. SUBSTANȚE AUXILIARE

1. plasticizanți - sunt substanțe care duc la obținerea unei mase plastice ușor de modelat; ex. ulei de ricin, lanolina;
2. emulgatorii - se folosesc în cazul în care excipienții nu au capacitate emulgatoare și când este necesar să se încorporeze lichide nemiscibile cu excipientul;
3. consperganți - sunt pulberi fine care împiedică lipirea supozitoarelor între ele;

4. conservanți antimicrobieni potriviți – se folosesc pentru excipienții hidrofilii care pot fi medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor.

X.3. METODE DE PREPARARE

METODA MODELĂRII MANUALE

Metoda modelării manuale este cea mai folosită metodă de obținere a supozitoarelor și ovulelor în farmacie și are mai multe etape:

1. amestecarea substanțelor active cu excipientul, care trebuie să fie mărunțit în prealabil. De regulă mărunțirea se realizează prin răzuire pe ochiurile cele mai mici ale răzătoareii.
 - substanțele active se pot dizolva în excipientul topit și se obțin supozitoare – soluții;
 - substanțele active se pot suspenda în excipientul mărunțit și se obțin supozitoare – suspensii;
 - substanțele active se pot emulsiona în excipientul mărunțit și se obțin supozitoare – emulsii;

Amestecarea substanțelor active cu excipientul se realizează într-un mojar prin triturare ușoară pentru obținerea unui amestec omogen. Se triturează apoi energic (se malaxează) până la obținerea unei mase plastice ușor de modelat.

2. obținerea magdaleonului din masa plastică realizată anterior prin rularea sub forma unui cilindru de anumite dimensiuni cu o grosime uniformă pe toată lungimea sa.

3. divizarea magdaleonului cu ajutorul cuțitelor pilularului;
4. modelarea supozitoarelor, fiecărui fragment dându-i-se forma dorită;
5. conspergarea supozitoarelor.

METODA TOPIRII ȘI TURNĂRII ÎN FORME

Această metodă are mai multe etape:

1. amestecarea substanțelor active cu excipientul, topirea amestecului;
2. turnarea în forme;
3. răcirea formelor;
4. scoaterea supozitoarelor din forme.

1. excipientul se topește pe baia de apă, se amestecă la cald cu substanțele active, care vor fi încorporate sub formă de soluție, suspensie sau emulsie.
2. la turnarea în forme a amestecului topit este foarte importantă omogenitatea amestecului înaintea turnării. Amestecul nu trebuie să fie foarte fluid pentru a nu separa componentele, dar nici prea vâscos pentru a nu se realiza umplerea uniformă a matrițelor. Practic amestecul se lasă să se răcească înainte de turnarea în forme, se omogenizează cu o baghetă și se toarnă în fir subțire.
3. răcirea se realizează inițial la temperatura camerei, apoi la frigider.
4. se scot supozitoarele din forme și se taie prelungirea care umple gâtul matriței. Se ambalează fiecare în parte.

Pentru a ușura desprinderea supozitoarelor de matrițe formele se ung în prealabil cu un lichid care nu este miscibil cu baza de supozitor

- pentru excipienții lipofili (unt de cacao) se folosește spirt de săpun;
- pentru excipienții hidrofilii (masa gelatinoasă) se folosește ulei de parafină.

Masa estarinum prin răcire prezintă o contracție de volum și nu necesită lubrifierea formelor.

X.4. SUPOZITOARE VAGINALE

Supozitoarele vaginale pot avea diferite forme:

- formă sferică (și se numesc globule);
- sau ovoidală (și se numesc ovule).

pH-ul vaginal este acid (3,8-4,4) datorită bacilului Doderlain care transformă glicogenul celulelor descuamate în acid lactic. Acest pH este nefavorabil dezvoltării bacteriilor.

pH-ul vaginal variază în funcție de vârstă și de stările fiziologice:

- la naștere vaginul este steril,
- la pubertate pH-ul devine acid.
- în timpul nașterii datorită sângelui pierdut devine bazic și favorabil dezvoltării bacteriilor,
- la menopauză este bazic.

Rp. Nystatini 0,10 g
Excipiens q.s.
M. f. globuli
Ass. Nr. VI (D.t.d. nr. VI)
D. S. extern 1 pe zi

OBSERVAȚII

Cantitățile de substanțe active și excipienți pot fi prescrise fie pentru un ovul fie pentru toate ovulele.

Acastă formulă este un exemplu de PRESCRIPTIO MULTIPLICATA -- cantitățile sunt prescrise pentru un singur ovul. Pentru a afla cantitățile care trebuie

luate în lucru se multiplică valorile date în formulă cu numărul de ovule care trebuie preparat. Acest tip de prescripție este indicat de instrucțiunile: Asemenea nr. sau Detur tales doses (dă asemenea doze).

PREPARARE

Se amestecă 0,6 g nistatin cu 12 g masă estarinum (sau unt de cacao) mărunțită în prealabil. După obținerea unui amestec omogen prin triturare ușoară se trece la malaxare până la obținerea unei mase plastice ușor de modelat. Masa plastică se rulează sub formă unui magdaleon care se divide în șase fragmente fiecare și se dă apoi prin modelare manuală forma dorită (sferică). Se conspergă cu lactoză.

Rp. Nystatini 0,10 g
Excipiens q.s.
Masă estarinum 2,00 g
M. f. globuli
Ass. Nr. VI (D.t.d. nr. VI)
D. S. extern 1 pe zi

DESCRIERE

Sfere mici alb-gălbui.

OBSERVAȚII

F.R. X prevede că supozitoarele vaginale (ovule) au formă sferică sau ovoidală, masa de 2-4 g, (cele preparate cu unt de cacao sau grăsimi de semisinteză neutre) și masa de 5-12 g (ovulele preparate cu masă gelatinoasă).

La prepararea acestei formule se poate folosi untul de cacao sau masa estarinum care sunt excipienți ce se pot prelucra manual. Prin modelare manuală se obțin globule iar prin topire și turnare în forme se obțin ovule.

Cantitatea necesară de unt de cacao sau masă estarinum necesară pentru un globul este de 2-4 grame; pentru șase supozitoare se folosesc 12 g.

Dacă nu se poate transforma în masă plastică amestecul din mojar (care rămâne tot sfărâmicos) se adaugă ca plasticizant uleiul de ricin (nu se poate folosi lanolina, deoarece este incompatibilă cu nistatinul).

Drept conspergant se folosește lactoza pentru supozitoarele vaginale și uretrale.

Nu se admite folosirea talcului drept conspergant pentru că este iritant pentru mucoase.

CONSERVARE

Recipient bine închise, în prezența unei cantități mici de conspergant.

ACȚIUNE

Antimicotică. Se folosește în tratamentul candidozelor vaginale.

Rp. Nystatini 0,60 g

Excipiens q.s.

M. f. globuli

Divide în nr. VI

D. S. extern. 1 pe zi

Această formulă este un exemplu de PRESCRIPTIO DIVISA – cantitățile sunt prescrise pentru toate cele șase ovule. Acest tip de prescripție este indicat de instrucțiunile: Divide în nr... (să se împartă la ...), sau Ut. Fiat. (pentru a prepara).

Se folosește masa gelatinoasă care se pretează la metoda de topire și turnare în forme.

PREPARARE

Se topește într-o capsulă de porțelan pe baia de apă masa gelatinoasă (se fluidifică). Peste acesta se adaugă nistatinul pulverizat în prealabil, omogenizând amestecul cu o baghetă. Se lasă amestecul să se răcească puțin și se toarnă în forme unse în prealabil cu ulei de parafină. Se răcesc la frigider și apoi se scot din forme și se taie prelungirile acestora; se ambalează separat.

DESCRIERE

Supozitoare de formă ovoidală, culoare galbenă, elastice.

OBSERVAȚII

Ovulele cu masă gelatinoasă pot avea o greutate de 5-12 g, greutatea acestora fiind determinată de tipul matriței (este menționată pe aceasta).

Cantitatea de excipient care trebuie folosit se calculează ținând cont de capacitatea formelor și de factorii de dislocuire ai substanțelor folosite (vezi capitolul Anexe), după formula:

$$M = F - f \times s$$

unde:

M – cantitatea de excipient

F – capacitatea formelor (capacitatea unui lăcaș x nr. de supozitoare)

f – factorii de dislocuire ai substanțelor folosite

s – cantitatea de substanțe active folosite

f – există în tabele și se calculează ca raportul dintre densitatea excipientului și cea a substanței active.

$$M = 6 \times 6 - 0,6 \times 0,7 \times 0,826$$

Când f nu există în tabele se folosește un f mediu = 0,7; valorile din tabele sunt date pentru untul de cacao; dacă se folosește masa gelatinoasă f se va înmulți cu 0,826 pentru a face transformarea pentru acest excipient.

Deoarece există pierderi pe parcursul fabricației se va lua un exces de 20% pentru masa gelatinoasă și substanțele auxiliare folosite:

De regulă în farmacie se ia în calcul cantitatea pentru șapte supozitoare.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros; fiecare se ambalează separat în celofan sau hârtie pergaminată.

ACȚIUNE

Antimicrobică.

Rp. Sintofolini 0,0005 g

Tetraciclina

Acidi borici

Acidi lactici

Sulfatiazoli aa 0,1 g

Excipiens q.s.

M. f. globuli

Ass. Nr. VI (D.t.d. nr. VI)

D. S. extern 1 pe zi

PREPARARE

Se fluidifică masa gelatinoasă pe baia de apă. Se adaugă pulberea compusă obținută din acid boric, tetraciclina, sulfatiazol și se omogenizează. Se adaugă soluția uleioasă de sintofolin și acidul lactic în picături. După omogenizare se toarnă amestecul în forme unse în prealabil cu ulei de parafină. Se răcesc formele și se scot supozitoarele. Se taie prelungirile acestora și se ambalează fiecare separat.

DESCRIERE

Ovule de culoare galben-brun, elastice

OBSERVAȚII

F.R. X prevede că supozitoarele vaginale (ovule) au formă sferică sau ovoidală, masa de 2-4 g, (cele preparate cu unt de cacao sau grăsimi de semisinteză neutre) și masa de 5-12 g (ovulele preparate cu masă gelatinoasă).

Acidul boric, sulfatiazolul și tetraciclina sunt insolubile în masa gelatinoasă, ducând la obținerea de supozitoare-suspensii.

Acidul boric se pulverizează primul la mojar prin intermediu volatil. Se adaugă tetraciclina, sulfatiazolul și se triturează după fiecare adăugare.

Sintofolinul sau diacetatul de hexestrol se găsește sub formă de soluție uleioasă care conține 1 mg/ml sau 5 mg/2ml. Se preferă soluția concentrată care se emulsionează ca fază internă în masa gelatinoasă.

Acidul lactic este miscibil cu excipientul fluidificat.

$$M = 6 \times 6 - 0,6 \times 0,7 \times 0,826 - 0,6 \times 0,81 \times 0,826 - 0,6 \times 0,62 \times 0,826 - 0,6 \times 0,7 \times 0,826 = 34,6$$

tetraciclina acid boric sulfatiazol acid lactic

Pentru toate substanțele se calculează un exces de 20%.

Sintofolinul este în cantitate foarte mică și nu se ia în calcul.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, loc răcoros; fiecare se ambalează separat în celofan sau hârtie pergaminată.

ACȚIUNE

Antimicrobiană (tetraciclina, sulfatiazol), trofică a mucoaselor (sintofolin), refacere a pH-ului vaginal acid (acid lactic, acid boric).

ÎNTEBUIȚĂRI

Vaginite acute sau cronice.

X.5. SUPOZITOARE URETRALE

Conform F.R. X supozitoarele uretrale se mai numesc și bujiuri.

Sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active, destinate administrării pe cale uretrală. Au formă de cilindri ascuțiți la un capăt cu lungimea 5-10 cm, diametrul de 2-7 mm, masa de 2-3g

F.R. IX, un supozitor uretral cu o lungime de 10 cm, are o greutate care variază funcție de diametru, după cum urmează:

Diametrul (mm)	Greutatea (g)
2	0,30
3	0,70
4	1,25
5	2,00
6	2,90
7	4,00

Rp. Bismuthi gallici basici 0,3 g

Masae Estarini q.s.

M.f. bacilis uretralis longitudine 10 cm et crasitudine 0,4 cm

Divide nr. VI

D.S. extern

Formula de mai sus este un exemplu de „Prescriptio divisa”.

Conform prevederilor din F.R. IX, un supozitor uretral cu un diametru de 0,4 cm și o lungime de 10 cm trebuie să aibă o greutate de 1,25 g.

Deci cantitatea de masă estarinum care se folosește la preparare se află astfel:

➤ greutatea celor 6 supozitoare uretrale va fi: $1,25 \times 6 = 7,5$ g

➤ cantitatea de masă estarinum se află scăzând din valoarea obținută mai sus cantitatea de substanță activă: $7,5 - 0,3 = 7,2$ g

Se adnotează rețeta cu cantitatea de excipient utilizată.

Rp. Bismuthi gallici basici 0,3 g

Masae Estarini ~~q.s.~~ 7,2 g

M.f. bacilis uretralis longitudine 10 cm et crasitudine 0,4 cm

Divide nr. VI

D.S. extern

PREPARARE

Se prepară prin presare: Se pulverizează bismutul subgalic la mojar și se amestecă cu masa estarinum răzuită în prealabil. După obținerea unui amestec omogen se triturează energic până la obținerea unei mase plastice ușor de modelat care se aduce într-o presă, folosind matrița potrivită.

Prin presare se obține magdaleonul care se divide în șase, fiecare fragment se modelează la un capăt pentru a se forma vârful ascuțit.

DESCRIERE

Fiecare are formă de cilindru, lungime 10 cm, diametru 4 mm, ascuțit la un capăt, culoare galbenă.

OBSERVAȚII

Supozitoarele uretrale se mai numesc bujiuri sau bacili. Se obțin prin modelare manuală sau presare.

De regulă medicul nu prescrie cantitatea necesară de excipient ci indică lungimea și diametrul acestor bujiuri.

Masa de excipient necesară se poate calcula și cu ajutorul acestei formule:

$$M = \rho \times V = \rho \times \pi r^2 \times l$$

unde:

- M – cantitatea de excipient;
- ρ – densitatea excipientului;
- V – volumul ocupat de excipient;
- r – raza bazei cilindrului care se obține (supozitorului);
- l – lungimea supozitorului.

CONSERVARE

Cutii dreptunghiulare bine închise, cel mult 25°C.

ACȚIUNE

Antiseptică.

X.6. SUPOZITOARE RECTALE

Conform Farmacopeei Europene ediția a III-a preparatele rectale sunt destinate administrării rectale pentru obținerea unui efect terapeutic sistemic sau local, sau utilizării în scop de diagnostic.

Se clasifică în:

- supozitoare;
- capsule rectale;
- soluții, emulsii și suspensii pentru uz rectal;
- pulberi și tablete pentru soluții sau suspensii rectale;
- preparate semisolide rectale;
- spume rectale;
- tamponate rectale.

Pentru controlul calității se urmărește:

- uniformitatea conținutului, uniformitatea masei, determinarea masei sau volumul eliberat pentru preparatele lichide și semisolide, testul de dizolvare. Unde este prevăzut testul de dizolvare, nu se mai cere testul de dezagregare.

Supozitoarele sunt preparate solide unidoză. Forma, mărimea și consistența supozitoarelor sunt corespunzătoare administrării rectale. Conțin una sau mai multe substanțe active dispersate sau dizolvate într-un excipient simplu sau compus care este solubil sau dispersabil în apă sau care se topește la temperatura corpului. Pot conține diluanți, adsorbanți, substanțe tensioactive, lubrifianți, conservanți antimicrobieni sau substanțe colorante.

Se prepară prin presare sau topire și turnare în forme. La topire și turnare în forme masa suficient de lichidă prin încălzire este turnată în interiorul matrițelor. Ca excipienți se folosesc grăsimi solide, macrogoli, unt de cacao și diverse amestecuri gelatinoase, ca de exemplu gelatină, apă și glicerină.

Supozitoarele obținute din baze grase trebuie să se dezintegreze în 30 minute; cele preparate din baze hidrosolubile în 60 minute.

Se conservă în recipiente bine închise.

Capsule rectale – sunt preparate solide, unidoză, ce corespund și prevederilor din monografia „Capsule”. Conțin lubrifianți. În ceea ce privește testul de dezagregare, capsulele rectale trebuie să se dezintegreze în 30 minute.

Soluții, emulsiile sau suspensiile rectale – se folosesc pentru obținerea unui efect terapeutic local sau sistemic, sau în scop de diagnostic. Conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate sau dispersate în apă, glicerol sau macrogoli, sau solvenți corespunzători. Pot conține agenți pentru ajustarea vâscozității, pH-ului, pentru creșterea solubilității substanțelor active sau stabilizarea preparatului. Sunt condiționate în recipiente unidoză, în volume de la 2,5 ml la 2000 ml. Recipientele sunt însoțite de un aplicator corespunzător pentru eliberarea preparatului în rect.

Pulberi și tablete pentru soluții sau suspensii rectale sunt forme farmaceutice solide, unidoză, sterile care se dizolvă sau se dispersează în apă în momentul utilizării. Pot conține excipienți care ușurează dizolvarea sau dispersarea, și previn agregarea particulelor. După dizolvare sau suspendare trebuie să corespundă condițiilor de calitate pentru soluțiile sau suspensiile rectale. Tabletele pentru soluții sau suspensii de uz rectal trebuie să se dezagreghe, utilizând testul pentru dezagregarea tabletelor și capsulelor, în 3 minute, dar folosind apă la 15-25°C. Pe etichetă se menționează metoda de preparare a soluției sau suspensiei, condițiile și durata conservării soluției sau suspensiei după obținere.

Preparatele semisolide rectale – sunt pomezi, creme sau geluri. Sunt condiționate în recipiente unidoză, prevăzute cu aplicator.

Tampoanele rectale – sunt preparate solide, unidoză, destinate a fi inserate în partea inferioară a rectului, pentru un timp limitat. Sunt constituite din celuloză, collagen, silicon și sunt impregnate cu una sau mai multe substanțe active.

La prepararea supozitoarelor rectale se folosesc:

A. excipienți

- grași (unt de cacao, masa estarinum) care se topesc la temperatura corpului;
- hidrofilii (P.E.G.-uri) care se dizolvă în fluidul rectal;
- autoemulsionabili (tween 61, mirj 52, pluronici), formează emulsii tip U/A și influențează cedarea substanțelor active.

B. substanțe active care se absorb la nivelul venelor hemoroidale inferioare și mijlocie ocolesc bariera hepatică.

- cu acțiune locală: vasoconstrictoare, antiseptice, anestezice locale, hemostatice locale, laxative;
- generală: antiinflamatoare, analgezice-antipiretice, analgezice opioide, sedative, antiemetice.

C. substanțe auxiliare

- plasticizanți (ulei de ricin, lanolină);
- conșperganți (amidon);
- emulgatori când baza de supozitor nu are proprietăți emulsive;
- agenți de dispersie (aerosil) pentru dispersarea uniformă a substanței active în baza de supozitor.

Pe rețeta magistrală se va specifica:

- natura excipientului folosit și cantitatea,
- natura substanțelor auxiliare folosite și cantitatea,
- masa totală a supozitoarelor T.m. = toto masa.

Rp. Phenylbutazoni	0,20 g
Paracetamoli	0,30 g
Excipients	q.s.

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. VI

D. S. extern 1 pe zi

Dozele maxime sunt aceleași cu cele folosite la administrarea p.o.

PREPARARE

Pentru preparare se pot folosi mai multe metode:

1. Modelare manuală.
2. Topire și turnare în forme.

1. se folosește ca excipient untul de cacao sau masa estarinum.

Se pulverizează fenilbutazona la mojar. Se adaugă paracetamolul și se triturează până la omogenizare. Peste pulberea compusă din mojar se adaugă masa estarinum sau untul de cacao (mărunțite în prealabil). Inițial se triturează ușor pentru omogenizare, apoi se triturează energic pentru obținerea unei mase plastice ușor de modelat. Aceasta se rulează în magdaleon și se divide în 6 fragmente fiecare i se dă forma dorită. Se conspergă cu amidon.

Rp. Phenylbutazoni	0,20 g
Paracetamoli	0,30 g
Excipients	q.s.
Masa estarinum	2,00 g
Amidon	x g

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. VI

D. S. extern 1 pe zi

DESCRIERE

Preparate solide, formă cilindro-conică sau de torpilă, culoare albă sau slab gălbuie, masa 2-3 g.

OBSERVAȚII

Fenilbutazona și paracetamolul sunt substanțe insolubile în grăsimi, supozitoarele obținute vor fi supozitoare suspensie.

Masa estarinum sau untul de cacao se vor folosi în cantitate de 2 g pentru un supozitor.

Cantitatea de conspergant folosită se determină astfel: se va cântări o cantitate mai mare inițial (2-3 g de amidon), după folosire se va cântări cantitatea rămasă; diferența reprezintă cantitatea de amidon folosită și se va trece această valoare pe rețetă.

2. i) folosind ca excipient untul de cacao

Untul de cacao se topește pe baia de apă la maxim 35°C. Se adaugă pulberea compusă obținută anterior din fenilbutazonă și paracetamol. Se triturează pentru omogenizare și se toarnă în forme unse în prealabil cu spirt saponat.

OBSERVAȚII

Masa de unt de cacao folosită se calculează ținând cont de capacitatea formelor și de factorii de dislocuire ai substanțelor folosite, după formula:

$$M = F - f \times s$$

$$M = 2 \times 6 - (1,2 \times 0,7 - 1,8 \times 0,7) = 9,9g$$

Deoarece există pierderi pe parcursul fabricației se va lua un exces de 10% pentru untul de cacao și substanțele auxiliare folosite:

$$\text{unt de cacao: } 9,9 + \frac{10}{100} \times 9,9 = 10,89g$$

fenilbutazonă 1,32 g
paracetamol 1,98 g

Pentru a se evita acumularea substanțelor la vârful supozitorului se poate adăuga aerosil ca agent de dispersie în concentrație de 2%.

În acest caz excipientul este lipofil deci formele se vor lubrifia cu un lichid nemiscibil cu acest excipient. De regulă se folosește spiritul saponat.

3. ii) folosind ca excipient masa estarinum

Se obține pulberea compusă din fenilbutazonă și paracetamol. Aceasta se amestecă cu masa estarinum topită și se toarnă în formele de supozitoare.

Calcularea cantității de masă estarinum necesară:

- se cântăresc 0,2 g fenilbutazonă și 0,3 g paracetamol care se amestecă cu o cantitate mică de masă estarinum (1 g). Amestecul obținut se toarnă în forma de supozitor și se completează cu masă estarinum topită.
- după răcire se scoate supozitorul, se cântărește, se determină cantitatea de masă estarinum necesară pentru un supozitor scăzând din masa totală a supozitorului cantitatea de substanțe active adăugată. Această valoare pe care o obținem se va înmulți cu numărul de supozitoare pe care trebuie să-l preparăm.
- pentru a acoperi pierderile de pe parcursul preparării se va lua un exces de 10% și pentru substanța activă și pentru excipienți.

Masa estarinum este un excipient care are coeficient de contracție destul de mare după răcire, nefiind nevoie ca formele de supozitoare să fie lubrifiate.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

AȚIUNE

Au acțiune analgezică-antipiretică, antiinflamatoare.

	I	II
Rp. Extracti Opii	0,05 g	-
Extracti Belladonnae	0,02 g	0,02 g
Amyloczini	0,06 g	0,10 g
Phenazoni	0,30 g	0,15 g
Bismuthi subgalatis	-	0,20 g
Epinephrini sol. 0,1%	-	V guttae
Excipiens	q.s.	q.s.

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. XX.

D. S. extern 3 pe zi

Formula I conține extract de opiu care se eliberează în cantitate pentru maxim 3 zile. Se va verifica să nu fie depășită această cantitate: $0,2 \times 3 = 0,6g$.

Dacă un supozitor conține 0,05 g extract de opiu, atunci cele 0,6 g de extract pe care putem să le eliberăm vor fi conținute în x supozitoare:

0,05 g extract de opiu 1 supozitor

0,6 g extract de opiu x supozitoare

$x = 12$ supozitoare.

Deci nu vom prepara mai mult de 12 supozitoare pentru formula I, care va fi următoarea:

Rp. Extracti Opii	I 0,05 g
Extracti Belladonnae	0,02 g
Amylocaini	0,06 g
Phenazoni	0,30 g
Excipients	q.s.

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. XX XII

D. S. extern 3 pe zi

Se vor verifica dozele maxim admise pentru extractul de Belladonna (0,075g / 0,200 g) și amilocaină (0,05 g / 0,15 g). Se vor face adnotările pe rețetă.

Rp. Extracti Opii	0,05 g
Extracti Belladonnae	0,02 g
Amylocaini	0,06 g 0,05 g
Phenazoni	0,30 g
Excipients	q.s.

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. XX XII

D. S. extern 3 pe zi

Prepararea prin modelarea manuală folosind ca excipient untul de cacao:

- se pulverizează extractul de opiu la mojar, se adaugă extractul uscat de beladona și amestecul obținut se umețează cu 20-30 de picături de apă. Se adaugă apoi amilocaina triturând pentru omogenizare.
- se adaugă apoi o cantitate de lanolină egală cu cantitatea de substanțe existentă în mojar.
- după obținerea unui amestec omogen se va adăuga fenazona și apoi untul de cacao mărunțit în prealabil, triturând ușor pentru omogenizare. Se malaxează

apoi pentru obținerea unei mase plastice care se rulează în magdaleon și se divide în 12. Fiecare fragment se prelucreează și i se dă forma dorită torpilă/cilindro-conică.

- Se conspergă cu amidon.

Rp. Extracti Opii	0,05 g
Extracti Belladonnae	0,02 g
Amylocaini	0,06 g
Phenazoni	0,30 g
Excipients	q.s.
Olei cacao	2,00 g
Adipis lanæ	0,14 g
Amyli	x g

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. XX XII

D. S. extern 3 pe zi

DESCRIERE

Supozitoare uniforme ca mărime, culoare alb-gălbui, masa 2-3 g.

OBSERVAȚII

Extractele uscate aflate în cantități mici se dispersează în apă.

Amilocaina este o substanță ușor solubilă în apă fiind prescrisă în cantitate mică se poate dizolva în apa folosită pentru dispersarea extractelor uscate.

Fenazona este ușor solubilă în apă. În formulă este prescrisă în cantitate mare și necesită o cantitate mare de apă pentru dizolvare, preferându-se suspendarea fenazonei în baza de supozitor.

Untul de cacao este o bază de supozitor fără proprietăți emulsive. Pentru încorporarea soluției apoase obținute se adaugă un emulgator A/U (lanolina) care va fi în cantitate egală cu cantitatea de soluție apoasă ce urmează a fi încorporată.

Lanolina și apa vor determina o scădere a consistenței supozitoarelor.

Supozitoarele emulsii nu se vor putea prepara prin presare deoarece va separa soluția apoasă la aplicarea unei presiuni exterioare.

Supozitoarele obținute vor fi polifazice emulsie-suspensie.

Formula II

	II
Rp. Extracti Belladonnae	0,02 g
Amylocaini	0,10 g 0,05 g
Phenazoni	0,15 g
Bismuthi subgalatis	0,20 g
Epinephrini sol. 0,1%	V guttae
Excipients	q.s.

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. XX

D. S. extern 3 pe zi

Se vor verifica dozele maxim admise pentru extractul de Belladonna (0,075g/0,200 g) și amilocaină (0,05 g / 0,15 g). Se vor face adnotările pe rețetă.

Prepararea prin modelarea manuală folosind ca excipient masa estarinum:

- se pulverizează extractul de beladona la mojar. Peste acesta se adaugă soluția de epinefrină și amilocaina omogenizând amestecul.
- se adaugă pe rând fenazona și bismutul subgalic, omogenizând după fiecare adăugare.
- masa estarinum, mărunțită în prealabil, se amestecă cu restul componentelor la mojar și se malaxează până la obținerea unei mase plastice, care se rulază în magdaleon și se divide în 20 de fragmente. Fiecăruia i se va da forma dorită.

DESCRIERE

Supozitoare uniforme ca mărime, culoare alb-gălbuie, masa 2-3 g.

OBSERVAȚII

Extractul de beladona se dispersează în soluția apoasă de epinefrină. Se va dizolva în această soluție apoasă și amilocaina.

Fenazona este ușor solubilă în apă. În formulă este prescrisă în cantitate mare și necesită o cantitate apreciabilă de apă pentru dizolvare, preferându-se suspendarea fenazonei în baza de supozitor.

Masa estarinum are proprietăți emulsive, nefiind necesară adăugarea unui emulgator.

Dermatolul (bismutul subgalic) este o substanță insolubilă în grăsimi care va fi suspendată în baza de supozitor.

Supozitoarele obținute vor fi polifazice emulsie-suspensie.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, cel mult 25°C.

AȚIUNE

Analgezică opioidă (extractul de opiu), antispastică (extractul de beladona), anestezic locală (amilocaina, fenazona), analgezică-antipiretică (fenazona), antiseptică (dermatolul), vasoconstrictoare locală (epinefrina).

	I	II
Rp.Extracti Rathaniae	0,05 g	0,12 g
Phenazoni	0,10 g	0,15 g
Excipiens	q.s.	q.s.

M. f. suppositoria

D. t. d. nr. VI

D. S. extern 3 pe zi

PREPARARE

I. Se pulverizează extractul uscat de ratania la mojar. Se lasă la îmbibată cu o cantitate egală de apă încălzită la 40-50°C 20 de minute. Se adaugă jumătate din masa estarinum răzuită în prealabil și se triturează ușor pentru emulsionarea soluției. Separat în alt mojar se pulverizează fenazona și se dizolvă în 1,5 părți apă. Se adaugă jumătate din masa estarinum triturând ușor până la emulsionarea soluției. Cele două porțiuni se reunesc și se malaxează pentru obținerea unei mase plastice corespunzătoare. Masa obținută se rulează și magdaleonul se divide în 6, fiecărui fragment i se dă apoi forma dorită. Se conspergă cu amidon.

II. Se pulverizează la mojar extractul uscat de ratania și se amestecă cu jumătate din masa estarinum mărunțită în prealabil. În alt mojar se pulverizează fenazona și se dizolvă în 1,5 p apă, apoi se amestecă cu cealaltă jumătate din masa estarinum. Cele două porțiuni se reunesc și se malaxează pentru obținerea unei mase plastice corespunzătoare. Masa obținută se rulează și magdaleonul se divide în 6, fiecărui fragment i se dă apoi forma dorită. Se conspergă cu amidon.

DESCRIERE

I. supozitoare de culoare brun-închis, omogene în secțiune

II. supozitoare de culoare brun-deschis, secțiunea longitudinală prezintă particule în suspensie.

OBSERVAȚII

Pentru a ușura dispersarea în apă a extractului uscat de ratania se iau următoarele măsuri

- se pulverizează extractul uscat de ratania la mojar;
- se lasă la îmbibată cu o cantitate egală de apă încălzită la 40-50°C. Se poate folosi o cantitate egală sau dublă de apă, dar se preferă folosirea unei cantități de apă egală cu cantitatea de extract pentru a nu influența prea mult consistența supozitoarelor.
- se lasă la îmbibată 20 de minute.

Extractul uscat de ratania conține aproximativ 40% tanin. Acesta reacționează cu fenazona, cu adrenalina formând tanatul de fenazonă/adrenalină care sunt combinații insolubile. Din acest motiv nu se va asocia la preparare extractul de ratania cu adrenalina sau fenazona. În cazul acestei rețete magistrale fiecare substanță se prelucurează cu jumătate din cantitatea de excipient care joacă rolul unei bariere între cele două substanțe.

Fenazona având solubilitatea în apă de 1:1,5 se poate solubiliza în apă apoi emulsiona ca fază internă, când se obțin supozitoare-emulsie.

În cazul în care extractul uscat de ratania este prescris într-o cantitate mai mare de 0,10 g pe supozitor cantitatea de apă necesară pentru dispersarea acestuia va fi prea mare și va duce la scăderea consistenței supozitoarelor. Este deci preferată suspendarea extractului în baza de supozitor și supozitoarele obținute vor fi mai deschise la culoare.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, cel mult 25°C.

AȚIUNE

Anestezic locală (fenazona), hemostatic locală (fenazona, taninurile), antiseptică (taninurile).

ÎNTREBUIŢĂRI

Pentru acţiunea antihemoroidală.

SUPPOSITORIA GLYCEROLI (F.R. X)

Supozitoare cu glicerol

Glycerolum	88 g
Natrii carbonas anh.(R)	2 g
Stearinum	10 g

PREPARARE

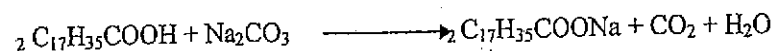
Se încălzeşte glicerina într-o capsulă de porţelan pe sită. Se adaugă carbonatul de sodiu anhidru şi se amestecă până la dizolvarea acestuia. Se adaugă stearina în mici porţiuni şi sub agitare. Se continuă încălzirea pe sită până încetează degajarea dioxidului de carbon şi amestecul se limpezeşte. Se toarnă în forme de supozitoare potrivite.

DESCRIERE

Supozitoare albe, translucide, higroscopice.

OBSERVAȚII

Carbonatul de sodiu reacţionează cu acidul stearic formând stearatul de sodiu şi degajând dioxid de carbon. Reacţia decurge astfel:



Ca să aibă loc această reacţie temperatura trebuie să depăşească 100°C , motiv pentru care încălzirea se va face pe sită şi nu pe baia de apă. Dar temperatura nu trebuie să depăşească 140°C , temperatură la care are loc transformarea glicerinei în acroleină. Dacă temperatura de 140°C este depăşită supozitoarele capătă miros neplăcut şi o culoare roşiatică datorită acroleinei.

Acidul stearic trebuie să se transforme complet în stearat de sodiu deoarece acesta este principiul activ. Dacă avem în sistem acid stearic în exces se produce emulsionarea acestuia ca fază internă şi supozitoarele devin opace.

La preparare nu se va folosi carbonat de sodiu cristalizat cu 10 molecule de apă care este eflorescent ci carbonat de sodiu anhidru care deşi se dizolvă mai greu în glicerol are un conţinut exact în substanţa activă. La nevoie carbonatul de sodiu anhidru se poate dizolva într-o mică porţiune de apă şi soluţia obţinută se adaugă peste glicerina din capsula de porţelan. Această apă folosită la dizolvare se va evapora în timpul reacţiei iar carbonatul de sodiu rămâne dizolvat în glicerină.

La finalizarea reacţiei chimice se obţine de fapt o soluţie de stearat de sodiu în glicerină care la rece gelifică.

Deoarece principiul activ este stearatul de sodiu este improprie denumirea de supozitoare cu glicerol. Se mai numesc şi săpunele.

F.R. X nu menţionează la această monografie numărul de supozitoare care se pot obţine. Acest număr depinde de capacitatea formelor şi de vârsta pacientului.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de umiditate la cel mult 25°C .

ACȚIUNE

Au acţiune laxativă şi se folosesc în tratamentul constipaţiei. Stearatul de sodiu este iritant pentru mucoasa rectală iar glicerina creşte cantitatea de fluid rectal. Pentru copii sunt preferate supozitoarele cu masă gelatinoasă care deşi se dizolvă mai greu sunt mai puțin iritante.

Rp. Chlorali hydratis 0,5 g
 Olei cacao q.s.

M.f. suppositoria

Ass. Nr. VI

D. S. extern 1 seara la culcare

I. Rp. Chlorali hydratis 0,5 g
 Olei cacao q.s. 2 g
 Lactoză 0,5g

M. f. suppositoria

Ass. Nr. VI

D.S. extern 1 seara la culcare

Se topește cloral hidratul pe baia de apă la 50°C. Se adaugă o cantitate egală de lactoză și amestecul se menține pe baia de apă până la omogenizare și uscare. Conținutul capsulei de porțelan se aduce apoi într-un mojar, se triturează și se amestecă apoi cu untul de cacao mărunțit în prealabil. Se triturează apoi energic până la obținerea unei mase plastice care se rulează în magdaleon. Acesta se divide în șase și se modelează fiecare fragment în parte.

2.

Rp. Chlorali hydratis 0,5 g
 Olei cacao q.s. 1,7 g
 Acid stearic 0,3g

M.f. suppositoria

Ass. Nr. VI

D.S. extern 1 seara la culcare

Se înlocuiesc 15 procente din untul de cacao cu acid stearic. Acidul stearic se topește pe baia de apă; după ce s-a răcit puțin se adaugă untul de cacao mărunțit în prealabil. Amestecul de excipienți topit se amestecă cu cloralhidratul și după o ușoară răcire se toarnă în formele de supozitoare.

OBSERVAȚII

Cloral hidratul scade punctul de topire al untului de cacao la o temperatură mai mică de 30°C și supozitoarele nu-și mai păstrează forma la temperatura camerei. Pentru a împiedica scăderea punctului de topire al untului de cacao sunt două posibilități:

1. amestecarea cloral hidratului cu o cantitate egală de pulbere inertă (lactoză) amestecul uscându-se complet pe baia de apă.
2. adăugarea unui component care crește punctul de topire al untului de cacao. Se folosește cetaceu în proporție de 2% față de untul de cacao, ceară în proporție de 4% față de untul de cacao sau acid stearic în proporție de 15% față de untul de cacao.

Dacă la preparare se folosesc ca excipient P.E.G.-urile se va alege un P.E.G. cu o masă moleculară mai mare, care are și punctul de topire mai ridicat.

CONSERVARE

Recipiente bine închise, ferit de umiditate la cel mult 25°C.

ACȚIUNE

Sedativă

ANEXE

SOLUBILITATE

Solubilitatea poate fi exprimată prin specificarea volumului de solvent (ml) necesar pentru a dizolva 1 g substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă, la temperatura de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Solubilitățile pot fi exprimate și cu ajutorul unor expresii, caz în care prevederile de solubilitate se referă la temperatura de $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

(conform F.R. X)

EXPRESII FOLOSITE	Volumul de solvent (ml) necesar pentru a dizolva 1 g substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă
Foarte ușor solubil	Cel mult 1 ml
Ușor solubil	De la 1 ml până la 10 ml
Solubil	De la 10 ml până la 30 ml
Puțin solubil	De la 30 ml până la 100 ml
Foarte puțin solubil	De la 100 ml până la 500 ml
Greu solubil	De la 500 ml până la 1 000 ml
Foarte greu solubil	De la 1 000 ml până la 10 000 ml
Practic insolubil	Mai mult de 10 000 ml

ANEXA 2

VERIFICAREA DOZELOR MAXIME

Pentru a verifica dozele maxime farmacistul trebuie să țină seama de dozele terapeutice maxime ale substanțelor active prevăzute de farmacopee, de modul de administrare indicat de medic și de vârsta pacientului căruia îi este destinat preparatul respectiv.

Soluțiile de uz intern se administrează frecvent cu lingura, cu lingurița sau sub formă de picături, măsuri ale căror valori în ml sunt indicate de F.R. și anume:

- lingura de supă corespunde unui volum de aproximativ 15 ml apă;
- lingura de desert corespunde unui volum de aproximativ 10 ml apă;
- lingurița corespunde unui volum de aproximativ 5 ml apă;

O picătură măsurată cu picătorul normal reprezintă aproximativ 0,05 ml (0,05 g soluție apoasă sau 20 pic. = 1 g).

Formula lui Clarck, prevăzută de F.R. X, permite calcularea dozelor pentru copii peste doi ani, în funcție de masa corporală a acestora și factorul de corecție:

$$d = \frac{G}{70} \times D \times F$$

unde:

d - doza maximă pentru copil;

G - masa corporală a copilului (în Kg);

D - doza terapeutică maximă pentru adult;

F - factor de corecție a masei corporale.

F	Masa corporală (Kg)
2	10 - 16
1,5	sub 36
1,25	sub 56

Formula următoare permite calcularea dozei copilului pe kilogram masă corporală, ținând seama de raportul suprafețelor cât și al maselor corporale ale copilului și adultului. Cu ajutorul acestei formule se obțin rezultate mult mai exacte.

$$d = D \times \frac{s}{1,73} \times \frac{70}{m}$$

în care:

d - doza terapeutică pe kilogram masă corporală la copil;

D - doza terapeutică pe kilogram masă corporală la adult;

S - suprafața corporală la copil (în m²);

m - masa corporală la copil (în Kg);

1,73 - suprafața corporală la adult (în m²);

70 - masa corporală la adult (în Kg).

O altă formulă foarte utilizată pentru verificarea dozelor maxime în cazul copiilor, este formula lui Young, care ține seama de vârstă și anume:

$$d = \frac{A}{A+12} \times D$$

unde:

d - doza terapeutică maximă pentru copil;

D - doza terapeutică maximă pentru adult.

Formula lui Fried, care se folosește pentru sugari, se bazează pe vârsta acestora exprimată în luni:

$$d = \frac{\text{vîrsta_în_luni}}{150} \times D$$

unde:

d - doza terapeutică maximă pentru sugar;

D - doza terapeutică maximă pentru adult.

Pentru persoane ce depășesc 60 de ani dozele maxime, de asemenea, scad la valori de 90% până la 70% din cele pentru adult, având în vedere scăderea metabolismului bazal și a vitezei de asimilare a medicamentului odată cu vârsta.

ANEXA 3

VALORILE HLB ALE UNOR TENSIOACTIVI

DENUMIRE	HLB
Span 85	1,8
Span 65	2,1
Span 80	4,3
Span 60	4,7
Tegin	5,5
Span 40	6,7
Gumă arabică	8
Span 20	8,6
Gelatină	9,8
Metilceluloză	10,5
Oleat de trietanolamină	12
Cremofor E1	13,5
Tween 60	14,9
Tween 80	15
Tween 40	15,6
Tween 20	16,7
Oleat de sodiu	18
Laurilsulfat de sodiu	40

ANEXA 4

VALORILE „HLB NECESAR” PENTRU DIFERITE COMPONENTE ALE
FAZEI ULEIOASE

Faza uleioasă	Emulsii A/U	Emulsii U/A
Alcool cetilic	-	15
Alcool stearilic	-	14
Lanolină anhidră	8	10
Ulei de parafină	5	12
Ulei de silicon	-	11
Ulei vegetal	5	10
Vaselină	5	12
Ceară de albine	4	12
Parafină	4	11

ANEXA 5

DOZE TERAPEUTICE MAXIME

Nr. crt.	Denumire	Cale de administrare	Dozele terapeutice maxime	
			Pentru o dată	Pentru 24 de ore
1	Acidum acetylsalicylicum	p.o.	2,00 g	8,00 g
2	Acidum hydrochloricum dilutum	p.o.	2 ml	6 ml
3	Aminophyllinum	p.o. i.r.	0,50 g 0,50 g	1,50 g 1,50 g
4	Ammonii bromidum	p.o.	3,00 g	9,00 g
5	Ammonii chloridum	p.o.	4,00 g	12,00 g
6	Atropini sulfas	p.o.	2,00 mg	4,00 mg
7	Benzocainum	p.o.	1,00 g	3,00 g
8	Bismuthi subcarbonas	p.o.	5,00 g	10,00 g
9	Bismuthi subnitras	p.o.	5,00 g	10,00 g
10	Calcii bromidum	p.o.	2,00 g	6,00 g
11	Calcii carbonas	p.o.	5,00 g	8,00 g
12	Calcii chloridum	p.o.	2,00 g	10,00 g
13	Chimidini sulfas	p.o.	0,60 g	3,00 g

14	Chinini hydrochloridum	p.o.	0,50 g	2,00 g
15	Chinini sulfas	p.o.	0,50 g	2,00 g
16	Codeini hydrochloridum	p.o.	0,10 g	0,30 g
17	Codeini phosphas	p.o.	0,10 g	0,30 g
18	Codeinum	p.o.	0,06 g	0,20 g
19	Coffeinum	p.o.	0,50 g	1,50 g
20	Coffeinum et acidum citricum	p.o.	1,00 g	3,00 g
21	Coffeini et natrii benzoas	p.o.	1,00 g	3,00 g
22	Diazepamum	p.o.	0,02 g	0,08 g
23	Diclofenacum natrium	p.o.	0,10 g	0,15 g
24	Digoxinum	p.o.	0,001 g	0,002 g
25	Ephedrii hydrochloridum	p.o.	0,06 g	0,15 g
26	Epinephrinum	p.o.	1,00 mg	2,00 mg
27	Ethylmorphini hydrochloridum	p.o.	0,10 g	0,30 g
28	Extractum Belladonnae siccum	p.o.	0,075 g	0,20 g
29	Hydrocortisonum	p.o.	0,08 g	0,10 g
30	Kalii bromidum	p.o.	3,00 g	9,00 g

31	Kalii chloridum	p.o.	2,00 g	7,00 g
32	Kalii guaiacolsulfonas	p.o.	2,00 g	6,00 g
33	Kalii iodidum	p.o.	2,00 g	6,00 g
34	Lidocaini hydrochloridum	p.o.	0,20 g	2,00 g
35	Magnesii sulfas	p.o.	30,00 g	30,00 g
36	Morphini hydrochloridum	p.o.	0,02 g	0,06 g
37	Natrii benzoas	p.o.	1,00 g	4,00 g
38	Natrii bromidum	p.o.	3,00 g	9,00 g
39	Natrii sulfas	p.o.	30,00 g	30,00 g
40	Natrii thiosulfas	p.o.	2,00 g	8,00 g
41	Nitrazepamum	p.o.	0,01 g	0,03 g
42	Nystatinum	p.o.	2 000 000 U.I.	10 000 000 U.I.
43	Opium pulveratum	p.o.	0,15 g	0,50 g
44	Papaverini hydrochloridum	p.o.	0,20 g	0,60 g
45	Paracetamolum	p.o.	1,00 g	3,00 g
46	Phenacetinum	p.o.	0,50 g	1,50 g
47	Phenazonum	p.o.	1,00 g	3,00 g

48	Phenobarbitalum	p.o.	0,30 g	0,60 g
49	Phenobarbitalum natricum	p.o.	0,30 g	0,60 g
50	Phenylbutazonum	p.o.	0,40 g	0,80 g
51	Pilocarpini hydrochloridum	p.o.	0,02 g	0,04 g
52	Pilocarpini nitras	p.o.	0,02 g	0,04 g
53	Podophylli resina	p.o.	0,10 g	0,20 g
54	Procaïni hydrochloridum	p.o.	0,50 g	1,00-2,00 g
55	Pulvis Opii et Ipecacuanhae	p.o.	1,00 g	4,00 g
56	Pyridoxini hydrochloridi	p.o.	0,50 g	1,00 g
57	Scopolamini hydrobromidum	p.o.	1,00 mg	3,00 mg
58	Sparteini sulfas	p.o.	0,15 g	0,60 g
59	Tetracyclini hydrochloridum	p.o.	1,00 g	4,00 g
60	Tetracyclinum	p.o.	1,00 g	4,00 g
61	Theobrominum	p.o.	1,00 g	3,00 g
62	Theobrominum et natrii salicylas	p.o.	1,50 g	5,00 g
63	Theophyllinum	p.o. r.	0,50 g 0,60 g	1,50 g 1,20 g
64	Thiamini hydrochloridum	p.o.	0,25 g	0,50 g

65	Tinctura Aconiti	p.o.	0,30 g	0,60 g
66	Tinctura Anticholerina	p.o.	0,30 g	0,60 g
67	Tinctura Belladonna	p.o.	2,00 g	5,00 g
68	Tinctura Opii	p.o.	2,00 g	5,00 g
69	Tinctura Valerianae	p.o.	2,00 g	6,00 g

Sanflor

**FACTORII DE DISLOCUIRE CÂND SE FOLOSEȘTE
CA EXCIPIENT UNTUL DE CACAO**

Denumirea substanței	Valoarea factorului
Acid acetilsalicilic	0,63
Acid benzoic	0,67
Acid boric	0,81
Acid lactic	0,70
Acid feniletilbarbituric	0,84
Acid salicilic	0,68
Balsam de Peru	0,68
Bismut subcarbonic	0,40
Bismut subgalic	0,37
Bismut subnitric	0,35
Camfor	1,48
Ceară albă	0,84
Chinină clorhidrică	0,83
Cloralhidrat	0,67
Extract de Beladonă	0,55
Frunze de digitală	0,61
Ihtiol	0,91
Lactoză	0,54
Mentol	1,48

Ulei de ricin	1,00
Procaină clorhidrică	0,80
Protargol	0,84
Rezorcină	0,71
Sulfatiazol	0,62
Oxid de zinc	0,50

ANEXA 7

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE - DENUMIRE, DESCRIERE, SOLUBILITATE, CONSERVARE
CONFORM F.R. X

Nr. crt.	DENUMIRE		DESCRIERE	SOLUBILITATE		CONSERVARE
				APĂ	ALCOOL	
1	Acidum acetylsalicylicum	Acid acetilsalicilic Aspirină	Cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină albă	300 ml	5 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină și umiditate
2	Acidum benzoicum	Acid benzoic	Lamele lucioase, mălăsoase, albe sau cristale aciculare albe, fără miros sau cu slab miros aromatic, cu gust acrișor și iute	foarte puțin solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise
3	Acidum boricum	Acid boric	Lamele cristaline, lucioase, cu aspect sidefos sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab acru	solubil	solubil	Recipiente bine închise
4	Acidum citricum	Acid citric	Cristale incolore, transparente sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru. Eflorescent în aer cald	0,7 ml	2 ml	Recipiente bine închise
5	Acidum lacticum	Acid lactic	Lichid de consistență siropoasă, incolor sau slab galbui, fără miros sau cu miros slab, caracteristic. Higroscopic.	miscibil	miscibil	Recipiente bine închise SEPARANDA

6	Acidum phosphoricum	Acid fosforic	Lichid limpede, vâscos, incolor, fără miros. Higroscopic, corosiv	miscibil	miscibil	Recipiente bine închise SEPARANDA
7	Acidum salicylicum	Acid salicilic	Cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină albă. Fără miros, cu gust caracteristic dulceag, apoi acru	1,5 ml la fierbere	3 ml	Ferit de lumină
8	Acidum tartaricum	Acid tartric	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru	1 ml	4 ml	Recipiente bine închise
9	Adeps lanae anhydricus	Lanolină anhidră Cera lanae Cera lanae ovis	Masă vâscuoasă de consistență onctuoasă, filantă, galbenă, cu miros caracteristic	practic insolubilă	f. ușor solubilă la fierbere în alcool absolut	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25°C
10	Alcoholum	Alcool etilic Etanol	Lichid incolor, limpede, volatil, cu miros caracteristic și gust arzător	miscibil	-	Recipiente bine închise, ferit de surse de foc, la rece
11	Alcoholum cetylstearyllicum	Alcool cetilstearyllic	Masă sau lamele albe sau alb-gălbui, cu aspect cristalin, de consistență onctuoasă, fără gust, cu miros slab caracteristic	-	solubil, la fierbere	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25°C
12	Aluminii hydroxydatum	Hidroxid de aluminiu	Pulbere albă, amorfă, fină, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
13	Aminophyllinum	Aminofilină Teofilină etilendiamină Eufilină	Pulbere amorfă albă sau alb-gălbui, cu miros slab amoniacal și gust amar	ușor solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA

14	Ammonii bromidum	Bromură de amoniu	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat. Higroscopică	ușor solubil	solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
15	Ammonii chloridum	Clorură de amoniu	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust răcoritor, arzător și sărat	ușor solubilă	foarte puțin solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină
16	Amylocaini hydrochloridum	Clorhidrat de amilocaină	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat și amar	ușor solubil	ușor solubil	Ferit de lumină
17	Amylum	Amidon	Pulbere fină albă, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente etanș
18	Argenti nitras	Nitrat de argint	Cristale incolore, translucide, cu fractură lucioasă, fără miros, cu gust metalic, apoi caustic	0,6 ml	30 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
19	Argentum colloidal	Argint coloidal	Lamele cu luciu metalic sau pulbere granuloasă, cenușie, negru-verzuie sau albastru-închis, cu miros slab caracteristic și gust metalic	se dizolvă lent	practic insolubil	Ferit de lumină
20	Atropini sulfas	Sulfat de atropină	Cristale incolore sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar. Eflorescent	foarte ușor solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA
21	Barli sulfas	Sulfat de bariu	Pulbere fină, albă, grea, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise

22	Benzocainum	Benzocaină p-aminobenzoat de etil Anestezină	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, producând pe limbă o anestezie trecătoare	foarte puțin solubilă	ușor solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
23	Bismuthi subcarbonas	Carbonat bazic de bismut	Pulbere fină albă, sau aproape albă, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
24	Bismuthi subnitras	Nitrat bazic de bismut	Pulbere fină albă, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
25	Cacao oleum	Unt de cacao Butyrum Cacao Oleum Theobromatis	Masă grasă solidă, gălbuie, cu miros de cacao și gust aromat	practic insolubil	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină, loc răcoros
26	Calcii bromidum	Bromură de calciu	Pulbere cristalină albă sau masă granulară albă, fără miros. Delieviscentă	0,8 ml	1 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină
27	Calcii carbonas	Carbonat de calciu	Pulbere fină, microcristalină albă, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
28	Calcii chloridum	Clorură de calciu	Pulbere cristalină, incoloră, fără miros. Peste 30°C se dizolvă în apa de cristalizare	0,2 ml	6 ml	Recipiente bine închise, la cel mult 30°C
29	Calcii gluconas	Gluconat de calciu	Pulbere sau granule albe, fără miros și fără gust	puțin solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise

30	Camphora	Camfor	Masă cristalină translucidă, sau pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic. Se volatilizează la temperatura camerei	greu solubil	foarte ușor solubil	Recipiente închise etanș, ferit de lumină
31	Carboxynethylcellul osum natrium	Carboximetilceluloză sodică Carmellosum	Pulbere granuloasă sau fibroasă, albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust mucilaginos. Higroscopică	se dispersează, formând soluții coloidale	practic insolubilă	Recipiente bine închise, ferit de umiditate
32	Cera flava	Ceară galbenă	Masă solidă galbenă sau brun-închisă, cu miros slab caracteristic de miere, fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros
33	Cetaceum	Cetaceu	Solzi sau masă albă cu aspect cristalin și structură lamelară, onctuoasă la pipăit	practic insolubil	solubil la 70°C	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc cel mult 25°C
34	Chinidini sulfas	Sulfat de chinidină	Pulbere microcristalină albă sau cristale fine aciculare albe, fără miros, cu gust amar (toxic)	foarte puțin solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
35	Chinini hydrochloridum	Clorhidrat de chinină	Pulbere cristalină albă sau cristale aciculare mătăsoase albe, fără miros, cu gust amar. Efflorescente	solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
36	Chinini sulfas	Sulfat de chinină	Pulbere cristalină albă sau cristale aciculare mătăsoase albe, fără miros, cu gust amar	puțin solubil prin încălzire la 70°C	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA

37	Chloramphenicolium	Cloramfenicol Levomicetina	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar.	foarte puțin solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
38	Cholesterolum	Cholesterol	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, fără gust	practic insolubil	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină și căldură
39	Codeini hydrochloridum	Clorhidrat de codeină	Cristale aciculare incolore, sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar	solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină. VENENA
40	Codeini phosphas	Fosfat de codeină	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic). Eflorescent	ușor solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină. VENENA
41	Codeinum	Codeină	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic)	foarte puțin solubilă	ușor solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină. VENENA
42	Coffeinum	Cafeină	Cristale aciculare albe, mătăsoase sau pulbere cristalină albă, fără miros cu gust amar. Eflorescentă	puțin solubilă	foarte puțin solubilă	Recipiente bine închise SEPARANDA
43	Coffeinum et acidum citricum	Cafeină și acid citric	Pulbere albă, fără miros, cu gust slab acru și amar	solubilă	puțin solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
44	Coffeini et natrii benzoas	Cafeină și benzoat de sodiu	Pulbere albă, fără miros, cu gust dulce - amarui	ușor solubilă	puțin solubilă	Recipiente bine închise SEPARANDA

45	Dextranum 40	Dextran 40	Pulbere cristalină albă, fără miros, fără gust; higroscopică.	foarte ușor solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de umiditate
46	Dextranum 70	Dextran 70	Pulbere cristalină albă, fără miros, fără gust; higroscopică	foarte ușor solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de umiditate
47	Diazepamum	Diazepam	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, fără gust	practic insolubil	solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
48	Diclofenacum natrium	Diclofenac sodic	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros. Higroscopie	puțin solubil	solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate
49	Digoxinum	Digoxină	Pulbere microcristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (toxic).	practic insolubilă	foarte puțin solubilă în alcool diluat	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA
50	Dinatrii hydrogenophosphas	Hidrogenofosfat de sodiu Fosfat monoacid de sodiu	Cristale incolore, cu gust slab sărat, răcoritor. Cristalizat cu 12 H ₂ O. eflorescent	7 ml	practic insolubil	Recipiente bine închise
51	Ephedriini hydrochloridum	Clorhidrat de efedrină	Cristale aciculare incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar	ușor solubil	solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA

52	Epinephrinum	Epinefrină Adrenalină	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (toxic)	foarte greu solubilă	practic insolubilă	Recipiente închide etans, sub nitrogen, ferit de lumină VENENA
53	Ethacridini lactas	Lactat de etacridină Rivanol	Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar	solubili	greu solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
54	Ethylmorphini hydrochloridum	Clorhidrat de etilmorfină Dionina	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar	ușor solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA
55	Extractum Belladonnae siccum	Extract uscat de mărăguță Extract uscat de beladonă	Pulbere galben-brună, nehidrosopică, cu miros caracteristic și gust amar (toxic)	-	-	Recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, 8-15°C. SEPARANDA
56	Extractum Ratanhiae siccum	Extract uscat de ratania	Pulbere granuloasă uniformă, sau lamele care se pulverizează ușor, de culoare brun-roșieată și cu gust astringent, slab higroscopic	-	-	Recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, 8-15°C. SEPARANDA
57	Extractum Valerianae spissum	Extract moale de odolean Extract moale de valeriană	Extract moale, brun închis, cu miros caracteristic și gust amarui	-	-	Recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, 8-15°C.
58	Fructosum	Fructoză Levuloză	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte dulce	foarte ușor solubilă	solubilă	În recipiente bine închise

59	Gelatina	Gelatină	Foi subțiri sau plăcuțe flexibile, lucioase, transparente, slab gălbui sau pulbere alb-gălbuie, fără miros și fără gust	solubilă la aprox. 60°C	practic insolubilă	Recipiente bine închise, ferit de umiditate
60	Glucosum	Glucoză Dextroză	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce	1 ml	200 ml	Recipiente închide etans, cu capacitatea de cel mult 2000 g
61	Glycerolum	Glicerol	Lichid siropos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulceag. Higroscopic	miscibil	miscibil	Recipiente bine închise
62	Gummi arabicum desenzymatum	Gumă arabică deenzimată Acaciae gummi desenzymatum	Pulbere fină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust fad și mucilaginos	2 ml	practic insolubilă	Recipiente închide etans, ferit de lumină
63	Helianthi oleum	Ulei de floarea-soarelui	Lichid uleios, limpede, de culoare galben-aurie, cu miros slab caracteristic	insolubil	greu solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece
64	Hydrargyri oxydum flavum	Oxid galben de mercur	Pulbere amorfă, fină, grea, galbenă sau galben-portocalie, fără miros	practic insolubilă	practic insolubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
65	Hydrocortisonum	Hidrocortizon	Pulbere cristalină albă, sau aproape albă, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust amar, persistent	practic insolubilă	puțin solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină și umiditate SEPARANDA

66	Ichthammolum	Ihtiol Ammonium sulfobituminosum	Lichid vâscos, negru în strat gros și brun în strat subțire, cu miros puternic caracteristic	solubil	parțial solubil	Recipiente bine închise
67	Iodum	Iod	Lamele cristaline friabile, cu luciu metalic sau fragmente de culoare cenușiu-vioacee, cu miros caracteristic. La aer se volatilizează	foarte greu solubil	10 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARAND/
68	Kalii bromidum	Bromură de potasiu	Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat	1,7 ml	200 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină și umiditate
69	Kalii chloridum	Clorură de potasiu	Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab sărat	3 ml	practic insolubilă	Recipiente bine închise
70	Kalii guaiacolsulfonas	Guaiacolsulfonat de potasiu Tiozol	Pulbere cristalină albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic și gust slab amar, apoi dulceag	ușor solubil	foarte greu solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
71	Kalii iodidum	Iodură de potasiu	Cristale incoloro sau pulbere cristalină sau granulară, albă, fără miros, cu gust sărat și slab amar	foarte ușor solubilă	solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină
72	Kaolinum	Caolin Argilă Bolus Alba	Pulbere albă, foarte fină, slab gălbuie sau cenușie, onctuoasă la pipăit	insolubil	insolubil	Recipiente bine închise

73	Lidocaini hydrochloridum	Clorhidrat de lidocaină	Pulbere cristalină albă, fără miros	foarte ușor solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
74	Magnesi oxydum	Oxid de magneziu	Pulbere ușoară amorfă, albă, fără miros, cu gust slab leșetic	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
75	Magnesi subcarbonas	Carbonat bazic de magneziu	Pulbere albă, fără miros, fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
76	Magnesi sulfas	Sulfat de magneziu	Pulbere cristalină albă sau cristale incoloro, fără miros, cu gust răcoritor, sărat	ușor solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
77	Mannitolum	Manitol	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce	ușor solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise
78	Mentholum	Mentol	Cristale aciculare casante, incoloro sau pulbere cristalină albă, cu miros puternic de mentă	foarte greu solubil	foarte ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros
79	Methylcellulosum	Metilceluloză MC Tyloză	Pulbere granuloasă sau fibroasă, albă sau alb-gălbuie, fără miros și fără gust. Higroscopică după uscare	solubilă la o temperatură între 1 și 5°C	practic insolubilă	Recipiente bine închise
80	Methylis parahydroxybenzoas	p-hidroxibenzoat de metil Nipagin	Pulbere cristalină albă sau cristale incoloro, cu miros slab caracteristic	greu solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
81	Methylis salicylas	Salicilat de metil	Lichid incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic aromatic, persistent	foarte greu solubil	miscibil	Recipiente bine închise etanș, ferit de lumină

82	Metronidazolum	Metronidazol	Pulbere cristalină, albă sau slab gălbuie, fără miros	greu solubil	foarte puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
83	Morphini hydrochloridum	Clorhidrat de morfină	Cristale aciculare mătăsoase, ușoare, incolore sau pulbere albă sau slab gălbuie, uneori aglomerată, fără miros, cu gust amar (toxic)	solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA
84	Naphazolini hydrochloridum	Clorhidrat de nafazolină	Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust amar	ușor solubil	solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
85	Natrii benzoas	Benzoat de sodiu	Pulbere cristalină cu aspect granulos, albă, fără miros, cu gust dulceag și sărat	ușor solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise
86	Natrii bromidum	Bromură de sodiu	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat	ușor solubilă	solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină
87	Natrii cetylstearylsulfas	Cetilstearylulfat de sodiu	Pulbere cristalină sau amorfă, albă până la slab gălbuie, cu miros slab și gust caracteristic	solubil (se formează o soluție coloidală)	puțin solubil	Recipiente bine închise
88	Natrii chloridum	Clorură de sodiu	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat	ușor solubilă	puțin solubilă	Recipiente bine închise
89	Natrii hydrogenocarbonas	Hidrogenocarbonat de sodiu	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat și leștic	12 ml	practic insolubil	Recipiente bine închise
90	Natrii laurylsulfas	Laurilsulfat de sodiu	Pulbere sau cristale albe, până la alb-gălbui, cu miros slab caracteristic	ușor solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise

91	Natrii sulfas	Sulfat de sodiu	Cristale incolore, transparente, fără miros, cu gust sărat și slab amar	3 ml	practic insolubil	Recipiente bine închise
92	Natrii tetraboras	Tetaborat de sodiu borax	Cristale incolore, transparente sau pulbere cristalină, albă, fără miros. Eflorescent	foarte ușor solubil la fierbere	practic insolubil	Recipiente bine închise
93	Natrii thiosulfas	Tiosulfat de sodiu	Cristale incolore, transparente fără miros, cu gust sărat și amar. Eflorescent	foarte ușor solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
94	Neomycini sulfas	Sulfat de neomicină	Pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros sau practic fără miros. Higroscopică	ușor solubil	foarte greu solubil	Recipiente închise etanș, ferit de lumină
95	Nystatinum	Nistatină	Pulbere galbenă, până la galben-cafenie, cu miros slab de cereale. Higroscopică	foarte greu solubil	foarte greu solubil	Recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 15°C
96	Opium pulveratum	Pulbere de opiu	Pulbere de culoare galben-brună sau brună, cu miros putridic, caracteristic și gust amar (toxic)	-	-	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA
97	Papaverini hydrochloridum	Clorhidrat de papaverină	Cristale sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar și arzător	40 ml	120 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
98	Paracetamolum	Paracetamol Acetaminofen	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar	puțin solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA

99	Paraffinum liquidum	Parafină lichidă Ulei de parafină Ulei de vaselină	Lichid incolor, uleios, fără miros și fără gust, lipsit de fluorescență la lumina zilei	practic insolubilă	foarte greu solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină
100	Phenacetinum	Fenacetină	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar	foarte greu solubilă	solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
101	Phenazonum	Fenazonă Antipirină	Pulbere cristalină albă sau lamele mici, incolor, fără miros, cu gust slab amar	1,5 ml	1,5 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină
102	Phenobarbitalum	Fenobarbital Luminal	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros cu gust amar	foarte greu solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
103	Phenobarbitalum natrium	Fenobarbital sodic Luminal sodic	Pulbere cristalină alb, fără miros cu gust amar. Higroscopică	1,5 ml	10 ml	Recipiente bine închise SEPARANDA
104	Phenylbutazonum	Fenilbutazonă	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbui, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust slab amar	foarte greu solubilă	25 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină
105	Phenylhydrargyri boras	Borat de fenilmercur	Pulbere cristalină albă sau alb-gălbui, fără miros, cu gust astringent, metallic	foarte puțin solubil	foarte puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
106	Pilocarpini hydrochloridum	Clorhidrat de pilocarpină	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros cu gust amar (toxic)	0,3 ml	3 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA

107	Pilocarpini nitras	Nitrat de pilocarpină	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros cu gust amar (toxic)	8 ml	160 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină VENENA
108	Polysorbatum 80	Polisorbat 80 Tween 80 Oleat de sorbitmacrogol 300	Lichid vâscos limpede, galben până la galben-brun, cu miros slab caracteristic	miscibil	miscibil	Recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece
109	Procaini hydrochloridum	Clorhidrat de procaină Novocaină	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, produce pe limbă o anestezie trecătoare	foarte ușor solubil	solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
110	Propylenglycolum	Propilenglicol	Lichid vâscos, limpede incolor, fără miros, cu gust dulce amăru. Higroscopic	foarte ușor solubil	foarte ușor solubil	Recipiente bine închise
111	Propylis parahydroxybenzoas	p-hidroxibenzoat de n-propil Nipasol	Cristale mici incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar și arzător, produce pe limbă o anestezie trecătoare	foarte greu solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
112	Resorcinolum	Rezorcinol	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros slab caracteristic și gust dulceag apoi amar, arzător	1 ml	1 ml	Recipiente bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
113	Ricini oleum	Ulei de ricin	Lichid limpede, uleios, incolor. O eventuală colorație nu poate depăși pe cea a unui etalon de culoare indicat de P.R. X			Recipiente bine închise, pline, ferit de lumină, la loc răcoros

114	Saccharinum	Zaharină	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte dulce	foarte puțin solubilă	30 ml	Recipiente bine închise
115	Saccharum	Zahăr	Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce	foarte ușor solubil	greu solubil	Recipiente bine închise
116	Saccharum lactis	Lactoză	Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab dulce	ușor solubilă	practic insolubilă	Recipiente bine închise
117	Sorbitolum	Sorbitol	Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab dulce. Ușor higroscopică	0,5 ml	25 ml	Recipiente bine închise
118	Stearinum	Stearină Acidum stearicum Acidum stearinicum	Masă dură sau pulbere onctuoasă, albă sau slab gălbuie, cu miros slab caracteristic	practic insolubilă	solubilă	Recipiente bine închise
119	Sulfur praecipitatum	Sulf precipitat	Pulbere foarte fină, amorfă, alb-gălbuie, aproape fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
120	Talcum	Talc	Pulbere foarte fină albă, onctuoasă la pipăit, aderentă, fără miros, fără gust, lipsită de granulații nisipoase	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
121	Terpini hydras	Terpinhidrat	Cristale strălucitoare incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros foarte slab aromat, cu gust amarui	foarte puțin solubil	ușor solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină

122	Tetracyclini hydrochloridum	Clorhidrat de tetraciclina	Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar	solubil	puțin solubil	Recipiente bine închise, ferit de lumină
123	Tetracyclinum	Tetraciclina	Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar	foarte greu solubilă	puțin solubilă	Recipiente bine închise, ferit de lumină
124	Tinctura Aconiti	Tinctură de omag	Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar, înțepător (toxic)			Recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
125	Tinctura Belladonnae	Tinctură de mătăgună	Lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic și gust amar (toxic)			Recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină SEPARANDA
126	Tragacantha	Tragacantă Gumă tragacanta	Pulbere de culoare albă sau alb-gălbuie	parțial solubilă	insolubilă	Recipiente bine închise etanș, ferit de lumină
127	Vaselinum album	Vaselină	Masă albă cu aspect omogen, filantă, onctuoasă, fără miros și fără gust	practic insolubilă	practic insolubilă	Recipiente bine închise, la cel mult 25°C
128	Zinci oxydum	Oxid de zinc	Pulbere fină, amorfă, albă, fără miros și fără gust	practic insolubil	practic insolubil	Recipiente bine închise
129	Zinci sulfas	Sulfat de zinc	Cristale incolore sau pulbere cristalină alb, fără miros, cu gust metalic, astringent. Eflorescent	foarte ușor solubil	practic insolubil	Recipiente bine închise SEPARANDA

ABREVIERI FOLOSITE

A.P.V.	-	alcool polivinilic
C.M.C. Na	-	carboximetilceluloză sodică
D.A.B.	-	Deutsches Arzneibuch
F.E. III	-	European Pharmacopoeia 3 rd Edition
F.R. IV	-	Farmacopeea Română ediția a IV-a
F.R. V	-	Farmacopeea Română ediția a V-a
F.R. VI	-	Farmacopeea Română ediția a VI-a
F.R. VIII	-	Farmacopeea Română ediția a VIII-a
F.R. IX	-	Farmacopeea Română ediția a IX-a
F.R. X	-	Farmacopeea Română ediția a X-a
°C	-	grad Celsius
g	-	gram
h	-	oră
H.E.C.	-	hidroxietilceluloză
i.d.	-	intradermic
i.m.	-	intramuscular
i.p.	-	intraperitoneal
m/m	-	masă/masă
m/V	-	masă/volum
P.E.G.	-	polietilenglicol
pH	-	logaritm în baza zece, cu semn schimbat, al activității ionilor de hidrogen
Ph. Hung.	-	Farmacopeea Ungară
p.t.	-	punct de topire

ANEXA 9

TERMENI ÎN LIMBA LATINĂ UTILIZAȚI ÎN PRESCRIPTIILE
MEDICALE

Prescurtare latină	Limba română	Limba latină
ad	până la	ad
add.	adaugă. să se adauge	adde, addendus
adit. ant us.	a se agita înainte de întrebuințare	agitata ante usum
aa	din fiecare	ana
a	înainte	ante
applicand	a fi aplicat	applicadus
aq.	apă	aqua
ben.	bine	bene
b.i.d.	de două ori pe zi	bis in die
collut.	apă de gură; celutorium	collutorium
collyr.	picături pentru ochi	collyrium
cont. rem.	a continua medicația	continuentur remedia
c.	cu	cum
d.	dă; să se dea	da
dent. d.	dă, să se dea	dentur
d.t.d.	să se dea atâtea doze	dentur tables doses
d.	pe zi	dies
dil.	a dilua	diluo; dilutus
disp.	să se elibereze	dispensa; dispensatur
div.	a împărți	dividatur
div. in par.	a împarte în părți	dividatur inpartes
aeq.	egale	aequales

dos.; d.	doză	dosis
ft.	a face	fac; fiat; fiant
flav.	galben	flavus
in d.	pe zi	in die
in d.	zilnic	in dies
in vit.	în sticlă	in vitro
M.	a mesteca; amestecă	misce
ocul.	ochi	oculus
per	pe cale	per
per os	pe gură	per os
pro rect.	rectal; pe cale rectală	pro recto
pro us. ext.	pentru uz extern	pro usa extrema
q.s.	o cantitate suficientă	quantitatem sufficientem
q.s.	cât este necesar	quantum satis
Rx.; Rp.	ia; să se ia	recipe
s.a.	să se facă după regulile artei	secundum artem
sig.; S	scrie; semnează	sigma
s.	fără	sine
sin. q.; s. aq.	fără apă	sine aqua
s.o.s.	dacă este nevoie	si opus sit
solv.	a dizolva	solve
S.V.R.	alcool	spiritus vini rectificatus
S.V.T.	alcool diluat	spiritus vini tenuis
syr.	sirop	syrupus
tal.; t.	astfel de	talis
ung.; ungt	unguent	unguentum

BIBLIOGRAFIE

1. Stănescu V. : Tehnică farmaceutică, Ed. Medicală, București, 1983
2. Popovici I., Lupuleasa D. : Tehnologie farmaceutică, Ed. Polirom, Iași, 1997
3. Domitrescu A.M. și alții: Tehnică Farmaceutică; Lucrări Practice; Anul III semestrul II, U.M.F. „Carol Davila” București, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Tehnică Farmaceutică II; 1995
4. Motocescu R., Lupuleasa D.: Tehnică farmaceutică, Lucrări practice; an IV – sem II, U.M.F. „Carol Davila” București, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Tehnică Farmaceutică; 1987
5. Gafițanu E.și colab.: Tehnologie Farmaceutică, Lucrări practice, Vol. 2, anul IV, sem.I, U.M.F. Iași, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Tehnologie Farmaceutică, Iași, 1995.
6. Gafițanu E.și colab.: Tehnologie Farmaceutică, Lucrări practice, Vol. 3, anul IV, sem.I, U.M.F. Iași, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Tehnologie Farmaceutică, Iași, 1995.
7. Leucuța E. S.: Tehnologia formelor farmaceutice, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1995
8. Leucuța S.E., Preda M., Achim M.: Prepararea medicamentelor, Îndrumător pentru studenții de la farmacie, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca 2000
9. xxx - Farmacopeea română ediția a IX-a, Ed. Medicală, 1976
10. xxx - Farmacopeea română ediția a X-a, Ed. Medicală, 1993
11. xxx - Farmacopeea română ediția a X-a, Supliment 2000, Ed. Medicală, București, 2001
12. xxx - Farmacopeea română ediția a X-a, Supliment 2001, Ed. Medicală, București, 2002

13. xxx - European Pharmacopoeia 3rd Edition 1997
14. xxx - European Pharmacopoeia 3rd Edition, Supplement 2001
15. Oțeleanu D., Stănescu V.: Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. Medicală, București, 1960
16. Petra Ban, Savopol E.: Soluții Sterile, Ed. Medicală, București, 1978
17. www.farma.ro
18. www.pharmaline.ro
19. www.farmacist.ro

INDEX ALFABETIC

Acetat de amoniu sol., 183, 185
 Acetat de hidrocortizon. *Vedeți*
 Hidrocortizon acetat
 Acetat de plumb, 310
 Acetat de sodiu, 163, 170, 171
 Acid acetilsalicilic, 25, 26, 27, 186,
 188, 337
 Acid ascorbic, 86, 88, 91, 161
 Acid benzoic, 24, 353, 354
 Acid boric, 32, 51, 64, 155, 161, 162,
 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173,
 247, 300, 369, 414, 415
 Acid citric, 24, 25, 179, 196
 Acid clorhidric, 24, 93, 179, 202
 Acid lactic, 410, 415
 Acid oleic, 99, 100, 101, 102
 Acid salicilic, 18, 19, 90, 91, 298, 343,
 344, 351, 352, 353, 354, 359, 360
 Acid tartric, 61, 179
 Acidul fosforic, 18
 Adrenalina, 51, 60, 61, 82, 429, 431
 Adrenocrom, 61
 Aerosil, 421, 424
 Albastru de metilen, 232
 Alcool cetilic, 267, 269, 270, 325, 355,
 382
 Alcool cetilstearyllic, 328, 331, 332
 Alcool cetilstearyllic emulgator, 331
 Alcool diluat, 180, 190, 191, 193, 194
 Alcool etilic, 68, 84
 Alcool polivinilic, 233, 242, 471
 Alcoolii de lână, 323, 326, 327, 328,
 329
 Amidon, 145, 184, 185, 233, 320, 334,
 335, 351, 353, 421, 422, 423, 427,
 430
 milocaina, 426, 428, 455

Anestezină, 247, 290, 291, 298, 302,
 303
 Antipirina. *Vedeți* Fenazona
 Apa distilată, 40, 83, 154, 326, 405
 Apă pentru preparate injectabile, 72,
 74, 79, 82, 84, 86, 96, 120, 121, 122,
 123, 130, 132, 133, 140, 141
 Argint proteinic. *Vedeți* Protargol
 Argint vitelinic. *Vedeți* Argirol
 Argintul coloidal. *Vedeți* Colargol
 Argirolul, 159
 Aspirina. *Vedeți* Acid acetilsalicilic
 Atropina, 157, 167, 174, 455
 Azotat de argint, 157
 Bentonita, 368, 369
 Benzoat de sodiu, 23, 26, 27, 34, 35,
 36, 71, 182, 186, 198, 255, 285, 458
 Benzocaina. *Vedeți* Anestezină
 Bioxid de carbon, 61, 67, 86, 126, 127
 Bismut subgalic, 417, 429
 Bismut subnitric, 292, 293
 Borax, 32, 64, 155, 165, 167, 169, 172,
 193, 231, 266, 381, 382, 383, 384,
 465
 Bromoform, 205, 207, 253, 254, 255
 Bromura de amoniu, 16, 21, 22
 Bromura de calciu, 70
 Bromura de potasiu, 16, 21, 189
 Bromura de sodiu, 21, 189
 Cafeina, 23, 24
 Cafeina citrică, 24, 195
 Camfor, 18, 247, 250, 305, 306, 308,
 309, 341, 342, 344
 Carbonat acid de sodiu. *Vedeți*
 Hidrogenocarbonat de sodiu
 Carbonat de calciu, 292, 293
 Carbonat de sodiu, 58, 59, 100, 102,
 433

Carbopol, 334, 339, 340, 345
 Carbowax. *Vedeți* Macrogoli
 Carboximetilceluloza sodică, 156, 234,
 240, 286, 295, 297, 305, 471
 Cauciuc natural, 58
 Ceara, 265, 266, 326, 368, 371, 379,
 382, 383, 384
 Ceruri Lanette, 330, 331, 332
 Cetaceu, 326, 367, 381, 385, 387, 435
 Cifra Sprowl, 116
 Citrat de sodiu, 295
 Cloral hidrat, 28, 192, 288, 434
 Cloramfenicol, 165, 376
 Clorbutanol, 62
 Clorhidrat de efedrină. *Vedeți* Efedrina
 clorhidrică
 Clorhidrat de lidocaină, 74, 75
 Clorhidrat de papaverină. *Vedeți*
 Papaverina clorhidrică
 Clorhidrat de piridoxină, 77, 78
 Cloroform, 28, 344
 Clorura de amoniu, 31, 32, 115, 116,
 118
 Clorura de amoniu anisată, 186, 188,
 201, 204
 Clorura de calciu, 33, 34, 71, 80, 115,
 116
 Clorură de calciu, 34, 35, 36, 37, 79,
 117, 120
 Clorura de plumb, 310
 Clorura de potasiu, 111, 118, 120, 122,
 123, 125, 138
 Clorura de sodiu, 34, 38, 39, 41, 61, 64,
 74, 75, 111, 113, 114, 115, 116, 117,
 118, 119, 120, 122, 123, 125, 138,
 141, 142, 154, 155, 156, 158, 163,
 171
 Clorură de sodiu compusă sol., 111
 Codeina, 24, 183
 Codeina bază. *Vedeți* Codeina
 Coeficienți de disociere, 41
 Colargol, 159
 Colesterol, 325, 326, 347, 348, 355,
 382, 458

Colir, 91, 148, 155, 156, 157, 174, 239
 Colir galben astringent, 164
 Conservanți antimicrobieni, 39, 40, 47,
 108, 110, 148, 246, 276, 314, 372,
 388, 401, 408, 419
 Crușin, 214
 Decoct, 27, 197, 200, 204, 207
 Dermatol. *Vedeți* Bismut subgalic
 Dextran 40, 111, 139, 140, 141, 142
 Dextran 70, 111
 Diacolarea, 211
 Digoxină, 83, 84, 85
 Dionina, 14
 Dioxid de carbon. *Vedeți* Bioxid de
 carbon
 Edeiat de sodiu și calciu, 96
 Efedrina clorhidrică, 198, 205, 207,
 263, 264, 265, 356, 357
 Emulsia uleioasă, 250
 Epinefrina. *Vedeți* Adrenalina
 Ergocalciferol, 103, 104, 105
 Evacolarca, 211
 Extract de Belladonna, 285, 426, 428
 Extract de opiu, 193, 425
 Extracta, 213, 214, 215
 Extracte vegetale, 212
 Farmacopeea Europeană, 39, 110, 150,
 151, 316, 318, 320, 390, 400, 419
 Fenazona, 196, 197, 285, 426, 427,
 428, 429, 430, 431
 Fenilbutazona, 348, 349, 422
 Fenobarbital, 21, 29, 67, 68, 69, 182,
 189, 192, 205, 287, 288
 Fenobarbital acid. *Vedeți* Fenobarbital
 Fenobarbital sodic, 21, 22, 28, 29, 67,
 68, 182, 183, 184, 185, 189, 205, 207
 Fenosept, 59, 154, 156, 163, 165, 169,
 171, 172, 173, 339
 Fiole, 38, 40, 42, 43, 49, 51, 52, 53, 54,
 55, 56, 61, 62, 63, 65, 68, 69, 70, 72,
 74, 76, 77, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 90,
 92, 93, 96, 103, 104, 173, 358, 382
 Flori de mușetel, 179, 192, 193
 Flori de tei, 187

Fosfat de codemă, 23, 24, 182, 183, 201
 Fructoză, 111, 129, 132, 138
 Frunze de digitală, 179, 180, 195, 196
 Gelatina, 136, 370, 390, 405, 443, 461
 Glicerina, 18, 19, 31, 130, 232, 236, 238, 241, 242, 243, 282, 289, 297, 298, 299, 301, 303, 304, 305, 306, 309, 310, 311, 320, 325, 335, 338, 339, 358, 385, 397, 402, 405, 420, 432, 433
 Glucoză, 39, 51, 66, 111, 127, 129, 130, 131, 132, 137, 138, 140, 142, 144, 147, 196
 Guma arabică, 138, 226, 233, 235, 236, 237, 238, 249, 250, 254, 255, 256, 257, 258, 284, 285, 286, 291, 297
 Guma arabică deenzimată, 235
 Guma tragacanta, 226, 234, 242, 380
 Hemodializa, 106, 146
 Hidrochinona, 18, 19, 103, 104
 Hidrocortizon acetat, 312, 347, 348, 361, 362, 379
 Hidrogenocarbonat de sodiu, 21, 26, 27, 31, 70, 80, 86, 111, 117, 125, 127, 155, 179, 186, 188, 206
 Hidroxid de amoniu, 21, 22, 31, 32, 189, 191, 192, 272
 Hidroxid de calciu, 274
 Hidroxid de potasiu, 99, 100
 Hidroxid de sodiu, 26, 64, 121, 386
 Hidroxiétilceluloza, 233, 244
 Hiosciamină, 213, 221, 285
 Ihtiol, 247, 304, 305, 361
 Indice de aciditate, 99, 174
 Infundibila, 106
 Infuzie, 27, 188, 197
 Iniectabilia, 40, 109
 Iodura de potasiu, 31
 Izotonizare, 41, 108, 116, 148, 160, 171
 Julep gumos, 237
 Lactat de sodiu, 111, 125
 Lactoza, 411, 434, 435

Lanolina, 248, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 274, 304, 320, 324, 325, 326, 327, 328, 344, 347, 348, 349, 350, 352, 355, 357, 361, 362, 363, 368, 371, 373, 374, 375, 377, 378, 379, 381, 382, 407, 412, 421, 426, 427, 428, 444, 454
 Lanolina hidratată, 326
 Macerare, 210, 212, 213, 216, 220, 223, 234, 367
 Macerare repetată, 212, 213, 217
 Macroder. *Vedeți* Dextran 70
 Macrogoli, 336, 337, 365, 388, 406, 421, 435, 471
 Masa estarinum, 404, 409, 422, 423, 424, 429
 Masa gelatinoasă, 390, 405, 409, 412, 413, 414, 415
 Mătrăgună, 213, 460, 469
 Mentol, 247, 250, 263, 264, 265, 298, 300, 301, 302, 303, 341, 343, 344, 356, 357
 Metilceluloza, 156, 167, 169, 226, 233, 238, 239, 248, 288, 289, 295, 311, 338, 369, 380
 Metronidazol, 311, 312
 Monohidrogenfosfat de sodiu, 36, 37, 91
 Morfină anhidră, 219, 223
 Mulcolarea, 211
 Myrj 52, 407
 Neomocină sulfat, 377
 Nipaesteri, 156, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 295, 335, 338
 Nipagin, 181, 235
 Nipasol, 181, 235
 Nistatin, 311, 312, 377, 411, 412, 413
 Nitrat de argint. *Vedeți* Azotat de argint
 Nitrat de pilocarpină, 168, 169
 Nitrit de sodiu, 30
 Oxid de zinc, 248, 298, 299, 300, 303, 304, 309, 350, 351, 352, 361, 362, 363

Oxid galben de mercur, 373, 374
 Papaverina clorhidrică, 14, 15, 16, 17, 23, 95, 96, 190, 192
 Paracetamol, 422, 423
 Parafina lichidă. *Vedeți* Ulei de parafină
 Pasta Lassar, 351
 Percolare, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 221, 222, 223, 224
 Percolator, 209, 210
 Perfuzii. *Vedeți* Preparate perfuzabile
 Pix liquida, 363
 Polietilenglicoli. *Vedeți* Macrogoli
 Polisorbat 61, 407
 Polivinilpirolidona, 233
 Preparate perfuzabile, 106, 109, 110
 Procaina clorhidrică, 172, 173, 290
 Produs vegetal, 179
 Propilenglicol, 67, 68, 84, 236, 297, 311, 320
 Proplienglicol, 282
 Protargolul, 159
 Rădăcina de ciuboțica cucului, 179
 Rădăcina de Ipeca, 179, 202
 Rădăcină de nalbă, 182
 Rădăcina de valeriana, 179, 191
 Ratania, 214, 430, 431, 460
 Repercolarea, 211
 Rezorcina, 17, 19, 161, 305, 308, 309, 359, 360, 361, 362
 Rheomacroder. *Vedeți* Dextran 40
 Riboflavina, 71, 80, 90, 91, 92, 170, 171
 Rivanol, 230, 231
 Salicilat de sodiu, 90, 91
 Scoarța de China, 179
 Signare, 55, 56
 Sintofolin, 414, 415
 Sirop de Balsam de Tolu, 186, 188
 Sirop de lămâie, 21
 Sirop de tiocol, 23, 183, 198
 Sirop simplu, 27, 29, 36, 37, 259, 288

Site farmaceutice, 184, 187, 194, 197, 199, 203, 206, 209, 217, 283, 292, 299, 301, 303, 304, 306, 309, 350, 351, 352, 360
 Soluția de boratfenilmercuric. *Vedeți* Fenosept
 Soluția perfuzabilă Ringer, 121
 Soluție extractivă apoasă, 27
 Soluție perfuzabilă Ringer lactată, 121
 Soluție tampon, 108
 Sorbitol, 111, 129, 130, 132, 133, 137, 144, 147, 294, 300
 Spani 60, 269, 270, 271
 Speciipectorale, 199
 Spirt camforat, 18
 STAS, 52
 Stearina, 272, 273, 383, 386, 432
 Sterilizare, 38, 42, 62, 74, 88, 102, 126
 Sticla, 50
 Sticla neutră, 51
 Sticla silico-sodico-calcică, 51
 Sulf, 305, 306, 308, 309, 310, 359, 360, 362
 Sulfametoxidiazina, 293
 Sulfat de atropină, 93, 166, 167
 Sulfat de bariu, 295
 Sulfat de magneziu, 80, 81, 82
 Sulfat de stricnină, 14
 Sulfat de zinc, 162, 163, 170
 Sulfatiazol, 414, 415
 Talc, 248, 249, 298, 299, 300, 301, 303, 304, 361, 362, 363
 Terpinhidrat, 284, 285
 Tetraciclina, 85, 376, 379, 414, 415, 469
 Timol, 256, 257
 Tinctura anticolerina. *Vedeți* Tinctura Davilla
 Tinctura Davilla, 219
 Tinctura de Aconit, 201, 203, 218
 Tinctura de Balsam de Tolu, 220
 Tinctura de Belladonna, 201, 203
 Tinctura de coajă de portocale, 220
 Tinctura de eucalipt, 221

Tinctura de ghințură, 222
Tinctura de izmă bună, 222
Tinctura de mătăgună. *Vedeți* Tinctura de Belladonna
Tinctura de opiu, 223
Tinctura de ratania, 223
Tinctura de valeriana, 224
Tincturi, 216
Tindalizare, 62, 68
Tinidazol, 111, 143
Tween 60, 333
Tween 80, 269, 270, 301, 302, 303, 305, 306, 307, 309, 310, 333, 358, 363
Ulei de cătină, 176
Ulei de floarea-soarelui, 99, 100, 101, 102, 103, 148, 174, 176, 250, 251, 254, 255, 256, 262, 263, 264, 272, 278, 364
Ulei de in, 274
Ulei de parafină, 267, 269, 322, 331, 346, 350, 368, 383
Ulei de ricin, 174, 258, 407, 421
Ulei de silicon, 367

Unguent cu glicerol, 334
Unguent emulgator, 330, 332, 353, 378
Unguent simplu, 342, 343, 344, 356
Unguente oftalmice, 371
Unt de cacao, 388, 401, 403, 404, 409, 411, 412, 413, 415, 419, 421, 422, 423, 426, 434, 435
Valeriana, 189, 192, 215, 288, 460, *Vedeți* Valeriana
Vaselina, 304, 322, 324, 331, 333, 344, 348, 351, 352, 353, 362, 363, 368, 371, 373, 377, 378, 379
Veegum, 293, 294, 297
Vitamina D₂. *Vedeți* Ergocalciferol
Vitamina A, 176, 336, 358, 361, 362, 369, 382
Vitamina B₁, 172, 173
Vitamina B₂. *Vedeți* Riboflavina
Vitamina B₆. *Vedeți* Clorhidrat de piridoxină
Vitamina C. *Vedeți* Acid ascorbic
Vitamina D₂. *Vedeți* Ergocalciferol
Vitamina E, 176, 382
Xilocaina clorhidrică, 345

